

**Peptidyl derivatives as inhibitors of interleukin-1B converting enzyme.****Publication number:** JP5255218**Publication date:** 1993-10-05**Inventor:****Applicant:****Classification:**

**- international:** A61K38/55; A61P11/00; A61P29/00; C07C233/47;  
C07C233/51; C07C237/22; C07K5/02; C07K5/06;  
C07K5/08; A61K38/55; A61P11/00; A61P29/00;  
C07C233/00; C07C237/00; C07K5/00; (IPC1-7):  
C07C237/22; A61K37/64; C07K5/06; C07K5/08

**- European:** C07C233/47; C07C233/51; C07K5/02A

**Application number:** JP19920204213 19920622

**Priority number(s):** US19910718892 19910621; US19910811157 19911219;  
US19920889555 19920527

**Also published as:**

EP0519748 (A:  
US5434248 (A:  
EP0519748 (A:  
EP0519748 (B:  
CA2071674 (C

**Report a data error he**

Abstract not available for JP5255218

Abstract of corresponding document: **EP0519748**

Novel peptidyl derivatives of formula I are found to be potent inhibitors of interleukin-1 beta converting enzyme (ICE). Compounds of formula I may be useful in the treatment of inflammatory or immune-based diseases of the lung and airways; central nervous system and surrounding membranes; the eyes and ears; joints, bones, and connective tissues; cardio-vascular system including the pericardium; the gastrointestinal and urogenital systems; the skin and mucosal membranes. Compounds of formula I are also useful in treating the complications of infection (e.g., gram negative shock) and tumors in which IL 1 functions as an autocrine growth factor or as a mediator of cachexia. <CHEM> i

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-255218

(43) 公開日 平成5年(1993)10月5日

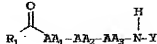
(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 237/22		7106-4H		
A 6 1 K 37/64	ABE	8314-4C		
	ACD			
C 0 7 K 5/06		Z 8930-4H		
5/08		8018-4H		
審査請求 有 請求項の数16(全 37 頁)				

(21) 出願番号	特願平4-204213	(71) 出願人	390023526
(22) 出願日	平成4年(1992)6月22日		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPORATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(31) 優先権主張番号	7 1 8 8 9 2	(72) 発明者	ケヴィン ティー. チャプマン
(32) 優先日	1991年6月21日		アメリカ合衆国、07076 ニュージャージ ィ、スコッチ プレインズ、ダンカン ド ライヴ 1974
(33) 優先権主張国	米国 (U S)	(74) 代理人	弁理士 岡部 正夫 (外5名)
(31) 優先権主張番号	8 1 1 1 5 7		最終頁に続く
(32) 優先日	1991年12月19日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		
(31) 優先権主張番号	8 8 9 5 5 5		
(32) 優先日	1992年5月27日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

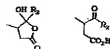
(54) 【発明の名称】 インターロイキン-1β変換酵素の阻害剤としてのペプチジル誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式1



【式中、Yは



または

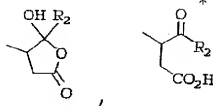
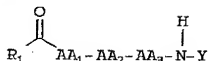
R<sub>1</sub>は置換アルキル又はアリールアルキル、A A<sub>1</sub>は単結合又はA A<sub>3</sub>は単結合又はR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は水素、置換アルキルなど、R<sup>2</sup>は水素、重水素などを示す)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【効果】上記ペプチジル誘導体は、インターロイキン-1β変換酵素(ICE)の強い阻害剤であり、前及び気管;中枢神経系及び周囲の膜;目及び耳;関節、骨、及び結合組織;心臓を含む心血管系;胃腸及び尿生殖系;皮膚及び粘膜の炎症または免疫関連疾患の治療に有用である。また、感染の合併症及びIL-1がオートクリン成長因子としてまたは悪液質の媒介物として作用する腫瘍の治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式の化合物

【化1】



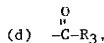
\* 【式中、

Yは

【化2】



また、



または

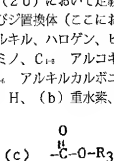
であり；R<sub>1</sub>は(a) 置換されたC<sub>1-12</sub> アルキル（ここにおいて、置換基は下記の(1)～(4)から選択される(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲンおよび(4) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル）であるか、または(b) アリールC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいてアリール基は下記からなる群より選択される、(1) フェニル、

(2) ナフチル、(3) ピリジル、(4) フリル、

(5) チエニル、(6) チアゾリル、(7) イソチアゾリル、(8) イミダゾリル、(9) ベンツイミダゾリル、(10) ピラジニル、(11) ピリミジル、(12) キノリニル、(13) イソキノリニル、(14) ペンゾフリル、(15) ペンゾチエニル、(16) ピラゾリル、(17) インドリル、(18) プリニル、(19) イソキサゾリルおよび(20) オキサゾリル、および上記(1)～(20)において定義されたアリールのモノ置換体およびジ置換体（ここにおいて、置換基は独

立的にC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである）であり；R<sub>2</sub>は(a) H、(b) 重水素、(c)

【化3】

【ここにおいてR<sub>3</sub>は(1) 置換されたC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて置換基は下記から選択される(a) 水素、(b) ヒドロキシル、(c) ハロゲンおよび(d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボ

ニル）、または

(2) アリールC<sub>1-6</sub> アルキルまたは上記に定義した如く置換されたアリールC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいてアリールは、互いに独立的にC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである置換基によってモノ置換またはジ置換されるこ

20

30

40

【ここにおいて、R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub>は水素、フッ素およびヒドロキシルから互いに独立的に選択され；R<sub>3</sub>は下記からなる群より選択される

(1) 水素、

(2) フッ素、

(3) 置換されたC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、置換基は(a) 水素 (b) ヒドロキシル、(c) ハロゲンおよび(d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルから選択される）、(4) アリールC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、アルキルは水素、オキソ、C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルによって置換されていて、アリールは上記に定義した通りであって、そのアリールは随意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的にC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである）、(5) C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル、(6) アリールアミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはアリールカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、アリールは上記の定義の通りであって、そのアリールは随意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的にC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである）、(7) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル、(8) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル、(9) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル、(10) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル、(11) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル、(12) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル、(13) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル、

ノC<sub>14</sub> アルキル(ここにおいて、アリールは上記の定義の通りであって、そのアリールは随意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的にC<sub>14</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>14</sub> アルキルアミノ、C<sub>14</sub> アルコキシ、C<sub>14</sub> アルキルチオまたはC<sub>14</sub> アルキルカルボニルである)であり; A<sub>1</sub>

は、下記からなる群より選択され

- (a) 単結合および  
(b) 下記式のアミノ酸

【化5】



{ここにおいて、R<sub>7</sub> は下記 (a)、(b)、(c) からなる群より選択される

- (a) 水素  
(b) 置換されたC<sub>14</sub> アルキル(ここにおいて、置換基は下記の(1)~(11)から選択される、(1)水素、(2)ヒドロキシル、(3)ハロゲン、(4)-S-C<sub>14</sub> アルキル、(5)-SH (6)C<sub>14</sub> アルキルカルボニル、(7)カルボキシ、(8)

【化6】

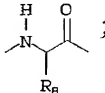


(9) アミノカルボニルアミノ、(10)C<sub>14</sub> アルキルアミノ(このアルキル部分は水素またはヒドロキシルによって置換され、そしてアミノは水素またはCBZによって置換される)、(11)グアニジノ、および

(c) アリールC<sub>14</sub> アルキル(ここにおいて、アリールは上記に定義された通りであり、そのアリールは随意的にモノ置換またはジ置換され、その置換基は互いに独立的にC<sub>14</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>14</sub> アルキルアミノ、C<sub>14</sub> アルコキシ、C<sub>14</sub> アルキルチオまたはC<sub>14</sub> アルキルカルボニルである)}; A<sub>2</sub> は、下記からなる群より選択され

- (a) 単結合および  
(b) 下記式のアミノ酸

【化7】



A<sub>3</sub> は、下記からなる群より選択される

【化8】



{上記各式中、R<sub>8</sub> とR<sub>9</sub> とは、下記の(a)、(b)、(c) からなる群より互いに独立的に選択される

- (a) 水素、  
(b) 置換されたC<sub>14</sub> アルキル(ここにおいて、置換基は下記の(1)~(11)から選択される  
(1)水素、(2)ヒドロキシル、(3)ハロゲン、  
(4)-S-C<sub>14</sub> アルキル、(5)-SH、(6)C<sub>14</sub> アルキルカルボニル、(7)カルボキシ、(8)

【化9】



(9) アミノカルボニルアミノ、(10)C<sub>14</sub> アルキルアミノ(このアルキル部分は水素またはヒドロキシルによって置換され、アミノは水素またはCBZによって置換される)、(11)グアニジノ、および

(c) アリールC<sub>14</sub> アルキル(ここにおいて、アリールは上記に定義された通りであり、そのアリールは随意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的にC<sub>14</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>14</sub> アルキルアミノ、C<sub>14</sub> アルコキシ、C<sub>14</sub> アルキルチオまたはC<sub>14</sub> アルキルカルボニルである)}; および薬学的に許容しうるその塩。

【請求項2】 R<sub>1</sub> が

- (a) 置換されたC<sub>14</sub> アルキル(ここにおいて、置換基は下記の(1)~(3)から選択される  
(1)水素、(2)ヒドロキシルおよび(3)塩素またはフッ素)であるか、または  
(b) アリールC<sub>14</sub> アルキル {ここにおいてアリール基は下記からなる群より選択される、(1)フェニル、(2)ナフチル、(3)ビリジル、(4)フリル、  
(5)チエニル、(6)チアゾリル、(7)イソチアゾリル、(8)ベンゾフリル、(9)ベンゾチエニル、  
(10)インドリル、(11)イソオキサゾリルおよび  
(12)オキサゾリル、および上記(1)~(12)において定義されたC<sub>14</sub> アリールのモノ置換体およびジ置換体(ここにおいて、置換基は独立的にC<sub>14</sub> アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルである)}; であり; R<sub>2</sub> が

(a)

【化10】



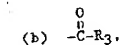
5

(1) 置換されたC<sub>14</sub> アルキル (ここにおいて置換基は下記から選択される)

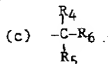
(a) 水素、(b) ヒドロキシル、(c) ハロゲンおよび (d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、または

(2) アリールC<sub>1-6</sub> アルキルまたは上記に定義した如く置換されたアリールC<sub>1-6</sub> アルキル (ここにおいてアリールは、互いに独立的にC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである) である、

【化11】



または



{ここにおいて、R<sub>1</sub> および R<sub>5</sub> は水素、フッ素およびヒドロキシルから互いに独立的に選択され；R<sub>6</sub> は下記からなる群より選択される}

(1) 水素、

(2) フッ素、

(3) 置換されたC<sub>1-6</sub> アルキル (ここにおいて、置換基は (a) 水素、(b) ヒドロキシル、(c) ハロゲンおよび (d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルから選択される)、

(4) アリールC<sub>1-6</sub> アルキル (ここにおいて、アルキルは水素、オキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルによって置換される)；A<sub>1</sub> が下記からなる群より選択され

(a) 単結合および

(b) 下記式のアミノ酸

【化12】



{ここにおいて、R<sub>7</sub> は下記 (a)、(b)、(c) からなる群より選択される}

(a) 水素、

(b) 置換されたC<sub>1-6</sub> アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ~ (10) から選択される、(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、(4) -S-C<sub>1-6</sub> アルキル、(5) -SH、(6) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

6



(9) C<sub>1-6</sub> アルキルアミノおよびアルキル部分がヒドロキシルによって置換されているC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、および (10) グアニジノ、および

(c) アリールC<sub>1-6</sub> アルキル {ここにおいて、アリール基は下記からなる群より選択され}

(1) フェニル、(2) ナフチル、(3) ピリジル、

(4) フリル、(5) チエニル、(6) チアゾリル、

10 (7) イソチアゾリル、(8) ペンゾフリル、(9) ペンゾチエニル、(10) インドリル、(11) イソオキサゾリルおよび(12) オキサゾリル、そして該アリールは随意的にモノ置換またはジ置換される (ここにおいて置換基は互いに独立的にC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである)；A<sub>2</sub> が、下記からなる群より選択される

(a) 単結合および

(b) 下記式のアミノ酸

【化14】



{ここにおいて、R<sub>8</sub> は下記からなる群より選択される}

(a) 水素、

30 (b) 置換されたC<sub>1-6</sub> アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ~ (10) から選択される}

(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、

(4) -S-C<sub>1-6</sub> アルキル、(5) -SH、(6) C<sub>1-6</sub>

アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

【化15】



(9) C<sub>1-6</sub> アルキルアミノおよびそのアルキル部分がヒドロキシルによって置換されているC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、および (10) グアニジノ、および

40 (c) アリールC<sub>1-6</sub> アルキル (ここにおいて、アリールは本請求項において上記に定義した通りであって、該アリールは随意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的にC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである)；請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R<sub>1</sub> が

(a) 置換されたC<sub>1-6</sub> アルキル (ここにおいて、置換基は下記の (1) ~ (10) から選択される)

7

はフッ素)であるか、または

- (b) アリール $C_{1-6}$  アルキル {ここにおいてアリール基は下記からなる群より選択される、(1) フェニル、(2) ナフチル、(3) ビリジル、(4) フリル、(5) チェニル、(6) チアゾリル、(7) イソチアゾリル、(8) ベンゾフリル、(9) ベンゾチエニル、(10) インドリル、(11) イソオキサゾリルおよび(12) オキサゾリル

および上記(1)～(12)において定義された $C_{6-10}$ アリールのモノ置換体およびジ置換体(ここにおいて、置換基は独立的に $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシルである)}であり; $R_2$ が水素または重水素であり; $A_{A1}$ が下記の(a)および(b)からなる群より選択され

- (a) 単結合、  
(b) 下記式のアミノ酸  
【化16】



{ここにおいて、 $R_7$ は下記の(a)、(b)、(c)からなる群より選択される

- (a) 水素、  
(b) 置換された $C_{1-6}$  アルキル(ここにおいて、置換基は下記の(1)～(10)から選択される、(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、(4)  $-S-$  $C_{1-4}$  アルキル、(5)  $-SH$ 、(6)  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

【化17】



(9)  $C_{1-4}$  アルキルアミノおよびアルキル部分がヒドロキシルによって置換されている $C_{1-4}$  アルキルアミノ、および(10) グアニジノ)、および

(c) アリール $C_{1-6}$  アルキル {ここにおいて、アリール基は本請求項において上記に定義した通りである(該アリール基は随意的にモノ置換またはジ置換され、その置換基は互いに独立的に $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオまたは $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである)};  $A_{A2}$ が下記の(a)および(b)からなる群より選択される

- (a) 単結合および  
(b) 下記式のアミノ酸  
【化18】



{ここにおいて、 $R_6$ は下記の(a)、(b)、(c)からなる群より選択される

- (a) 水素、  
(b) 置換された $C_{1-4}$  アルキル(ここにおいて、置換基は下記の(1)～(10)から選択される  
(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、(4)  $-S-C_{1-4}$  アルキル、(5)  $-SH$ 、(6)  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

【化19】



(9)  $C_{1-4}$  アルキルアミノおよびそのアルキル部分がヒドロキシルによって置換されている $C_{1-4}$  アルキルアミノ、および(10) グアニジノ)、および

(c) アリール $C_{1-6}$  アルキル(ここにおいて、アリールは本請求項において上記に定義した通りであって、該アリールは随意的にモノ置換またはジ置換されていて、その置換基は互いに独立的に $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオまたは $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである)} 請求項1記載の化合物。

【請求項4】  $A_{A3}$ が下記の(a)および(b)からなる群より選択される

- (a) 単結合および  
(b) 下記式のアミノ酸

【化20】



【式中、  
 $R_9$ は、下記の(a)、(b)、(c)からなる群より選択される

- (a) 水素、  
(b) 置換された $C_{1-4}$  アルキル(ここにおいて、置換基は下記の(1)～(10)から選択される、(1) 水素、(2) ヒドロキシル、(3) ハロゲン、(4)  $-S-C_{1-4}$  アルキル、(5)  $-SH$ 、(6)  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、(7) カルボキシ、(8)

【化21】



(c)  $C_{1-6}$  アルキルアミノおよびそのアルキル部分がヒド



C<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、置換基はカルボベンゾキシである）または

(k) アリールC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、アリール基はフェニルおよびインドリルから選択され、該アリール基は水素、ヒドロキシまたはC<sub>1-3</sub> アルキルによってモノ置換されている）である請求項5記載の化合物。

【請求項7】 R<sub>1</sub> がC<sub>1-3</sub> アルキルまたはアリールC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、アリールはフェニル、ナフチル、チエニルまたはベンゾチエニルである）であり；R<sub>2</sub> が

【化2.6】



（式中、R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> は互いに独立的に、水素、ヒドロキシおよびフッ素から選択される）であり；R<sub>3</sub> がアリールC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、アルキルは水素、オキソ、C<sub>1-3</sub> アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシによって置換され、そしてアリールは下記からなる群より選択される、

- (1) フェニル、
- (2) ナフチル、
- (3) ピリジル、
- (4) フリル、
- (5) チエニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) イソチアゾリル、
- (8) ベンゾフリル、
- (9) ベンゾチエニル、
- (10) インドリル、
- (11) イソオキサゾリルおよび
- (12) オキサゾリル

【上記のアリールは、随意的にモノ置換またはジ置換される（ここにおいて、置換基は互いに独立的にC<sub>1-3</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-3</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub> アルコキシ、C<sub>1-3</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-3</sub> アルキルカルボニルである）】であり；そしてR<sub>7</sub> がC<sub>1-6</sub> アルキルまたはアリールC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、アリールは本請求項において定義した通りであり、そして該アリールは随意的にモノ置換またはジ置換される（該置換基は、互いに独立的にC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである）】である請求項5に記載の化合物。

【請求項8】 R<sub>1</sub> がメチル、フェニルC<sub>1-6</sub> アルキル

【化2.7】



【式中、R<sub>7</sub> は

- (a) C<sub>1-6</sub> アルキル、
- (b) 置換されたフェニルC<sub>1-3</sub> アルキル（ここにおいて、置換基は水素、ヒドロキシ、カルボキシまたはC<sub>1-4</sub> アルキルである）、または
- (c) インドリルメチルである】であり；R<sub>8</sub> がC<sub>1-6</sub> アルキルであり；そしてR<sub>9</sub> が

- (a) 水素、
- (b) C<sub>1-6</sub> アルキル、
- (c) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、
- (d) N-カルボベンゾキシアミノ（n-ブチル）、
- (e) カルバミルメチル、
- (f) インドール-2-イルメチルまたは
- (g) 置換されたフェニルC<sub>1-3</sub> アルキル（ここにおいて、置換基は水素、ヒドロキシ、カルボキシまたはC<sub>1-4</sub> アルキルである）である請求項6または7記載の化合物。

【請求項9】 R<sub>6</sub> がフェニルC<sub>1-6</sub> アルキル（ここにおいて、アルキルは水素、オキソ、C<sub>1-3</sub> アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシによって置換され、そしてフェニルはモノ置換またはジ置換されることができる（ここにおいて、置換基は互いに独立的にC<sub>1-3</sub> アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-3</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub> アルコキシ、C<sub>1-3</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-3</sub> アルキルカルボニルである）】であり；そしてR<sub>9</sub> が

- (a) 水素、
- (b) C<sub>1-6</sub> アルキル、
- (c) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、
- (d) N-カルボベンゾキシアミノ（n-ブチル）、
- (e) カルバミルメチル、
- (f) インドール-2-イルメチルまたは
- (g) 置換されたフェニルC<sub>1-3</sub> アルキル（ここにおいて、置換基は水素またはヒドロキシである）である請求項8記載の化合物。

【請求項10】 R<sub>1</sub> がメチル、フェニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたはヒドロキシフェニルC<sub>1-6</sub> アルキルであり；A<sub>1</sub> が単結合、またはチロシニル、ホモチロシニル、フェニルアラニニル、ホモフェニルアラニニルまたはトリプトファンニルであり；A<sub>2</sub> が

【化2.8】





(式中、 $R_8$  は $C_{1-4}$  アルキルである)であり;そして  
AA<sub>1</sub> がアラニニル、リシニルまたは $\varepsilon$ -CBZ-リシ  
ニルである請求項8記載の化合物。

【請求項11】  $R_1$  がメチル、フェニル・エチルまた  
はヒドロキシフェニル・エチルであり; AA<sub>1</sub> がチロ  
シニル、ホモチロシニル、フェニルアラニニル、ホモフ  
ェニルアラニニルまたはトリプトファンニルであり; AA

が

【化29】



(式中、 $R_8$  は $C_{1-4}$  アルキルである)であり;そして  
AA<sub>1</sub> がアラニニル、リシニルまたは $\varepsilon$ -CBZ-リシ  
ニルである請求項9記載の化合物。

【請求項12】 (a) N-(N-アセチルチロシニ  
ル-バリニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブ  
タン酸;

(b) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル- $\varepsilon$ -  
CBZ-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン  
酸;

(c) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(d) N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バリ  
ニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(e) N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バリ  
ニル- $\varepsilon$ -CBZ-リシニル)-3-アミノ-4-オキ  
ソブタン酸;

(f) N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バリ  
ニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン  
酸;

(g) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-リ  
シニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(h) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル- $\varepsilon$ -  
CBZ-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン  
酸;

(i) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(j) N-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロピ  
オニル-バリニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキ  
ソブタン酸;

ノ-4-オキソブタン酸;

(1) N-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-バリニ  
ル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(m) N-(N-(3-メチルブタノイル)-アラニニ  
ル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(n) N-(3-フェニルプロピオニル)-3-アミノ  
-4-オキソブタン酸;

(o) N-(N-(3-フェニルプロピオニル)-アラ  
ニニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン  
酸;

(p) N-(N-(3-フェニルプロピオニル)-グリ  
シニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン  
酸;

(q) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-  
(N, N)-ジメチル-リシニル)-3-アミノ-4-  
オキソブタン酸;

(r) N-(N-フェニルプロピオニル)-バリニル-グ  
リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(s) N-(N-アセチル-アラニニル)-3-アミノ  
-4-オキソブタン酸;

(t) N-(N-アセチル-バリニル-アラニニル)-  
3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(u) N-プロピオニル-3-アミノ-4-オキソブタ  
ン酸;

(v) N-(N-アセチル-3-アミノ-4-オキソブ  
タン酸);

(w) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ヒス  
チジニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸;

(x) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-5-フェニルベ  
ンタン酸;

(y) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-6-フェニルヘ  
キサン酸;

(z) N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘ  
プタン酸;

(a a) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘ  
プタン酸;

(b b) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオ  
クタン酸;

(c c) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-9-フェニルノ  
ナン酸;および

(d d) N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ア  
ラニニル)-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ

【請求項13】  $R_1$  がフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチルまたはフェニルヘキシル（ここにおいて、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルは置換されていて、その置換基は水素、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-3}$  アルキルチオ、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ハロゲンまたはヒドロキシルである）であり； $A_1$  が単結合であり； $A_2$  が単結合であり； $R_2$  が  $C_{1-4}$  アルキルであり；そして  $A_3$  がアラニニル、リシニルまたは  $\epsilon$ -CBZ-リシニルである請求項5記載の化合物。

【請求項14】  $R_1$  がフェニル  $C_{1-6}$  アルキル（ここにおいて、 $C_{1-6}$  アルキルは置換されていて、その置換基は水素、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-3}$  アルキルチオ、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ハロゲンまたはヒドロキシルである）であり； $A_1$  が単結合、またはチロシニル、ホモチロシニル、フェニルアラニニル、ホモフェニルアラニニルまたはトリプトファンニルであり； $R_2$  が (a)  $C_{1-6}$  アルキル；

(b) 置換されたフェニル  $C_{1-6}$  アルキル（ここにおいて、置換基は水素またはヒドロキシルである）；または (c) インドリルメチルであり；

$R_3$  が (a) フェニルメチル、  
(b) フェニルエチル、  
(c) フェニルプロピル、  
(d) フェニルブチルまたは  
(e) フェニルペンチルであり；そして  $A_2$  が

【化30】



（式中、 $R_8$  は  $C_{1-4}$  アルキルである）であるか、またはバリニル、ロイシニルまたはイソロイシニルであり；そして  $A_3$  がアラニニル、リシニルまたは  $\epsilon$ -CBZ-リシニルである請求項9記載の化合物。

【請求項15】  $R_1$  がフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチルまたはフェニルヘキシル（ここにおいて、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルは上記の定義の如く置換されている）である請求項14記載の化合物。

【請求項16】 活性成分として請求項1記載のインターロイキン-1 $\beta$ 阻害剤を投与することを包含する、インターロイキン-1媒介障害または疾患の治療を必要とする患者における、これらの障害または疾患治療用医薬組成物。

心内臓、心臓、目、耳、皮膚、胃腸管及び泌尿生殖器系における炎症の治療上有用な置換ペプチル誘導体に関する。更に詳しくは、本発明はインターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素 (ICE) の有用な阻害剤である置換ペプチルラクトン類及びその開環形に関する。インターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素 (ICE) は前駆体インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) を生物活性 IL-1 $\beta$  に変換することに関与する酵素として確認された。

【0002】哺乳動物インターロイキン-1 (IL-1) は炎症応答の一部として細胞タイプにより分泌される免疫調節タンパク質である。IL-1 産生に関与する主細胞タイプは末梢血単球である。他の細胞タイプも IL-1 又は IL-1 $\beta$  様分子を放出又は含有すると記載された。これらには上皮細胞 (Luger, et al., J. Immunol. 127: 1493-1498 (1981)) ; Let et al., J. Immunol. 138: 2520-2526 (1987) ; Lovett, Larsen, J. Clin. Invest. 82: 115-122 (1988) ; 結合組織細胞 (Ollivierre et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 141: 904-911 (1986)) ; Let et al., J. Immunol. 138: 2520-2526 (1987) ; 神経線維細胞 (Gilian et al., J. Exp. Med. 164: 594-604 (1986)) ; 及び白血球 (Pistoia Esp. Med. 164: 594-604 (1986) and leukocytes (Pistoia et al., J. Immunol. 136: 1688-1692 (1986)) ; Acres et al., Mol. Immunol. 24: 479-485 (1987) ; Acres et al., J. Immunol. 138: 2132-2136 (1987) ; Lindenmann et al., J. Immunol. 140: 837-839 (1988)) があ

る。【0003】生物活性 IL-1 は2つの別な形、即ち等電点 pI 約 5.2 の IL-1 $\alpha$  及び等電点約 7.0 の IL-1 $\beta$  として存在し、双方の形が分子量約 17,500 を有する [Bayne et al., J. Exp. Med. 163: 1267-1280 (1986) ; Schmidt, J. Exp. Med. 160: 772 (1984)]。そのポリペプチドは進化的に保存されているらしく、アミノ酸レベルで約 27~33% の相同性を示す [Clark et al., Nucleic Acids Res. 14: 7897-7914 (1986)]。

【0004】哺乳動物 IL-1 $\beta$  は分子量約 3.1 kDa の細胞関連前駆体ポリペプチドとして合成される [Lijun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83: 3972-3976 (1986)]。前駆体 IL-1 $\beta$  は IL-1 レセプターと結合できず、生物学的に不活性である [Mosley et al., J. Biol. Chem. 262: 2941-2944 (1987)]。生物活性は前駆体 3.1 kDa 形を成熟 17.5 kDa 形に変換する一部の形のタンパク質プロセッシングに依存しているようである。前駆体 1

証拠が増えてきている。

【0005】IL-1 $\beta$ を産生できる哺乳動物細胞としては格別限定されず、ケラチン細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞、胸腺上皮細胞、皮膚繊維芽細胞、軟骨細胞、星状細胞、グリオマ細胞、単核食細胞、顆粒球、T及びBリンパ球、NK細胞がある。

【0006】J. J. Oppenheim et al., Immunology Today, Vol. 7 (2) : 45-56 (1986) で記載されるように、インターロイキン-1の活性は多い。軟骨基質の分解を促進する因子カタボリンもIL-1の胸腺共分裂促進活性を示し、軟骨細胞を刺激してコラゲナーゼ、中性プロテアーゼ及びプラスミノゲンアクチベーターを放出させることが観察された。加えて、タンパク質分解誘導因子と称される血漿因子は筋肉細胞を刺激してプロスタグランジン類を産生させ、しかる後これはタンパク質分解、アミノ酸の放出及び究極的には筋肉消耗を生じさせ、熱誘導、急性相応答及び胸腺共分裂促進活性のあるIL-1の断片を表すようである。

【0007】IL-1は炎症及び創傷治癒に關与する細胞で多数の効果を有する。IL-1の皮下注射は好中球の遊離趨向及び多形核白血球(PMN)の最大管外浸潤をおこす。インビトロ研究ではIL-1がPMNに關する走化性誘引物質であることを示し、PMNを活性化してグルコースをより急速に代謝させ、ニトロブルーテラゾリウムを誘導し、それらのリソソーム酵素を放出させる。内皮細胞はIL-1により増殖するように刺激され、トロンボキサンを誘導して、より付着性になり、凝血原性を放出する。IL-1は表皮細胞によるコラーゲンタイプIV産生も高め、骨芽細胞増殖及びアルカリホスファターゼ産生を誘導し、破骨細胞を刺激して骨を再吸収させる。マクロファージでさえもIL-1に走化的に誘引されIL-1にตอบสนองしてプロスタグランジン類を産生し、より持続的かつ活性な殺菌状態を示すことが報告された。

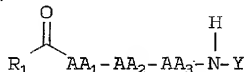
【0008】IL-1は形態測定で示されるようにマウスへの注入で高カルシウム血症及び骨再吸収表面における増大をおこすことができる強力な骨再吸収物質でもある(Sabatini, M. et al., PNAS 85: 5235-5239, 1988)。したがって、式IのICE阻害剤が治療剤として有用である病状としては格別限定されず、活性感染が体部位のどこかに存在している髄膜炎及び肺炎のような感染疾患；敗血症性ショック、汎発性血管内凝固及び／又は成人呼吸窮迫症候群を含めた感染の合併症；抗原、抗体及び／又は補体沈着による急性又は慢性炎症；関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、心筋炎、肺炎、心臓炎、再灌流傷害及び脈管炎がある。式IのICE阻害剤にตอบสนองする免疫系疾患としては格別限定されず、急性及び遅延過敏

性硬化症を含めた自己免疫疾患がある。式IのICE阻害剤は骨及び軟骨再吸収並びに細胞外基質の過剰沈着をおこす疾患の治療にも有用である。このような疾患としては歯周病、間質性肺線維症、肝硬変、全身硬化症及びケロイド形成がある。式IのICE阻害剤は自己分泌増殖因子としてIL-1を産生するある腫瘍の治療及びある腫瘍に伴う悪液質の予防にも有用である。

【0009】式Iの新規ペプチジルアルデヒド、その環鎖互変異性体及び水和物はインターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素(ICE)の強力な阻害剤であることが発見される。式Iの化合物は肺臓、中枢神経系、腎臓、関節、心内膜、心臓、目、耳、皮膚、胃腸管及び泌尿生殖系における炎症を含めた疾患の治療に有用である。

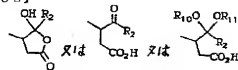
【0010】本発明は下記式Iの化合物：

【化31】



又はその薬学上許容される塩に關する：上記式中心Yは以下である：

【化32】



【0011】R<sub>1</sub>は(a)置換C<sub>1-10</sub>アルキル(置換基は以下から選択される：

- (1) 水素
- (2) ヒドロキシ
- (3) ハロ及び
- (4) C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニル)
- (b) アリールC<sub>6-10</sub> アルキル(アリール基は以下からなる群より選択される：

- (1) フェニル
- (2) ナフチル
- (3) ビリジル
- (4) フリル
- (5) チエンル
- (6) チアゾリル
- (7) イソチアゾリル
- (8) イミダゾリル
- (9) ペンゾイミダゾリル
- (10) ピラジニル
- (11) ピリミジル
- (12) キノリル
- (13) イソキノリル

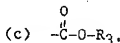
- (16) ピラゾリル  
(17) インドリル  
(18) プリニル  
(19) イソキサゾリル及び  
(20) オキサゾリル

並びに前記項目(1)～(20)で定義されるような一及び二置換アリール(置換基は各々独立してC<sub>1-3</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-3</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-5</sub> アルキルチオ又はC<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルである)である;

【0012】R<sub>2</sub> は(a) H

(b) 重水素

【化33】



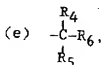
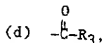
[R<sub>3</sub> は、

(1) 置換C<sub>1-6</sub> アルキル(置換基は以下から選択される:

- (a) 水素  
(b) ヒドロキシ  
(c) ハロ及び  
(d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル)

(2) 前記と同義のアリールC<sub>1-6</sub> アルキル又は置換アリールC<sub>1-6</sub> アルキル(アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-3</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである)である]

【化34】



[R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は各々独立して水素、フッ素及びヒドロキシから選択される; R<sub>6</sub> は以下から群よりなる選択される:

- (1) 水素  
(2) フッ素  
(3) 置換C<sub>1-6</sub> アルキル(置換基は以下から選択される:  
(a) 水素  
(b) ヒドロキシ  
(c) ハロ  
(d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル)

る; アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである)

(5) C<sub>1-3</sub> アルキルアミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル

(6) アリールアミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル又はアリールカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル(アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ及びC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである)

(7) アリールC<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルC<sub>1-6</sub>

アルキル又はアリールC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル(アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立してC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ及びC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである)]である;

【0013】R<sub>10</sub> 及びR<sub>11</sub> は各々独立して

- (a) 水素  
(b) C<sub>1-4</sub> アルキル  
(c) アリールC<sub>1-6</sub> アルキル[アリール基は以下からなる群より選択される:

- (1) フェニル  
(2) ナフチル  
(3) ピリジル  
(4) フリル  
(5) チエニル  
(6) チアゾリル  
(7) イソチアゾリル  
(8) イミダゾリル  
(9) ベンゾイミダゾリル  
(10) ピラジニル  
(11) ピリミジル  
(12) キノリル  
(13) イソキノリル  
(14) ベンゾフリル  
(15) ベンゾチエニル  
(16) ピラゾリル  
(17) インドリル  
(18) プリニル  
(19) イソキサゾリル及び  
(20) オキサゾリル

並びに前記項目(1)～(20)で定義されるような一及び二置換アリール(置換基は各々独立してC<sub>1-6</sub> アル

ルカルボニルである) ] であるか又は  $R_m$  及び  $R_n$  は互いに結合されて炭素原子 5~7 の環を形成している (環は 2 つのヘテロ原子を有する) ;

【0014】  $A_1$  は独立して以下からなる群より選択される:

- (a) 単結合及び  
(b) 下記式 A I のアミノ酸:  
【化 3 5】



【 $R^7$  は以下からなる群より選択される:

- (a) 水素  
(b) 置換  $C_{1-6}$  アルキル (置換基は以下から選択される:

- (1) 水素  
(2) ヒドロキシ  
(3) ハロ  
(4)  $-S-C_{1-4}$  アルキル  
(5)  $-SH$   
(6)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル  
(7) カルボキシ  
(8)  $-C(=O)-NH_2$   
(9) アミノカルボニルアミノ

(10)  $C_{1-4}$  アルキルアミノ (アルキル部分は水素又はヒドロキシで置換されている; アミノは水素又は  $C, B, Z$  で置換されている)

- (11) グアニジノ及び

(c) アリール  $C_{1-6}$  アルキル (アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立して  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ又は  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである) ;

【0015】  $A_2$  は独立して以下からなる群より選択される:

- (a) 単結合及び  
(b) 下記式 A II のアミノ酸:  
【化 3 6】



【0016】  $A_3$  は独立して以下からなる群より選択される:

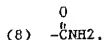
【化 3 7】



【0017】  $R_4$  及び  $R_9$  は各々独立して以下からなる群より選択される:

- (a) 水素  
10 (b) 置換  $C_{1-6}$  アルキル (置換基は以下から選択される:  
(1) 水素  
(2) ヒドロキシ  
(3) ハロ  
(4)  $-S-C_{1-4}$  アルキル  
(5)  $-SH$   
(6)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル  
(7) カルボキシ  
【化 3 8】

20



(9) アミノカルボニルアミノ

(10)  $C_{1-4}$  アルキルアミノ (アルキル部分は水素又はヒドロキシで置換されている; アミノは水素又は  $C, B, Z$  で置換されている)

(11) グアニジノ及び

(c) アリール  $C_{1-6}$  アルキル (アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立して  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ又は  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである)。この属の 1 クラスは下記場合の化合物である:

【0018】  $R_1$  は (a) 置換  $C_{1-6}$  アルキル (置換基は以下から選択される:

- (1) 水素  
(2) ヒドロキシ  
(3) クロロ又はフルオロ) 又は  
(b) アリール  $C_{1-6}$  アルキル [アリール基は以下からなる群より選択される:

- 40 (1) フェニル  
(2) ナフチル  
(3) ピリジル  
(4) フリル  
(5) チエニル  
(6) チアゾリル  
(7) イソチアゾリル  
(8) ベンゾフリル  
(9) ベンゾチエニル

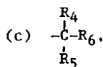
## (12) オキサゾリル

並びに前記項目(1)～(12)で定義されるような一及び二置換アリアル（置換基は各々独立してC<sub>1-4</sub> アルキル、ハロ又はヒドロキシである）である；

【0019】R<sub>2</sub> は(a) H

(b) 重水素

【化39】



【R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は各々独立して水素、フッ素又はヒドロキシから選択される；R<sub>6</sub> は以下からなる群より選択される：

(1) 水素

(2) フッ素

(3) 置換C<sub>1-4</sub> アルキル（置換基は以下から選択される：

(a) 水素

(b) ヒドロキシ

(c) ハロ

(d) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル

(4) アリアルC<sub>1-6</sub> アルキル（アルキルは水素、オキソ、C<sub>1-3</sub> アルキル、ハロ又はヒドロキシで置換される；アリアルは前記と同義である；アリアルは一及び二置換されているともよく、置換基は各々独立してC<sub>1-4</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである）

(5) C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル

(6) アリアルアミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル又はアリアルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル（アリアルは前記と同義である；アリアルは一及び二置換されているともよく、置換基は各々独立してC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである）

(7) アリアルC<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル又はアリアルC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル（アリアルは前記と同義である；アリアルは一及び二置換されているともよく、置換基は各々独立してC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである）である；R<sub>11</sub> 及びR<sub>12</sub> は各々独立して水素又はC<sub>1-3</sub> アルキルである；

【0020】A<sub>1</sub> は独立して以下からなる群より選択される：

【化40】



(R<sub>7</sub> はアリアルC<sub>1-6</sub> アルキルである；アリアルは前記と同義である；アリアルは一及び二置換されているともよく、置換基は各々独立してC<sub>1-4</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである)；

10 【0021】A<sub>2</sub> は独立して以下からなる群より選択される：

(a) 単結合及び

(b) 下記式AIIのアミノ酸：

【化41】



【0022】A<sub>3</sub> は独立して以下からなる群より選択される：

(a) 単結合及び

(b) 下記式AIIIの アミノ酸

【化42】



【0023】R<sub>8</sub> 及びR<sub>9</sub> は各々独立して以下からなる群より選択される：

(a) 水素

(b) 置換C<sub>1-6</sub> アルキル（置換基は以下から選択される：

(1) 水素

(2) ヒドロキシ

(3) ハロ

(4) -S-C<sub>1-4</sub> アルキル

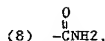
(5) -SH

(6) C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル

(7) カルボキシ

(8)

【化43】



(10) グアニジノ $C_{14}$  及び

(c) アリール $C_{14}$  アルキル (アリールは前記と同義である; アリールは一及び二置換されていてもよく、置換基は各々独立して $C_{14}$  アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{14}$  アルキルアミノ、 $C_{14}$  アルコキシ、 $C_{14}$  アルキルチオ又は $C_{14}$  アルキルカルボニルである)。

【0024】このクラスの中には、 $AA_1$ 、 $AA_2$  及び  $AA_3$  が各々独立してグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リジン、ヒドロキシリジン、ヒスチジン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニン、オルニチン、 $\beta$ -アラニン、ホモセリン、ホモチロシン、ホモフェニルアラニン及びトルリンを含めたアミノ酸のL及びD形からなる群より選択される化合物がある。

【0025】一方、このクラスの中には下記場合の化合物のサブクラスがある:  $R_1$  は $C_{14}$  アルキルである;  $R_2$  は水素、重水素又は

【化44】



である; 及び

【0026】 $R_3$  及び $R_6$  は各々独立して

(a) 水素

(b)  $C_{14}$  アルキル

(c) メルカプト $C_{14}$  アルキル

(d) ヒドロキシ $C_{14}$  アルキル

(e) カルボキシ $C_{14}$  アルキル

(f) アミノカルボニル $C_{14}$  アルキル

(g) モノ-又はジ- $C_{14}$  アルキルアミノ $C_{14}$  アルキル

(h) グアニジノ $C_{14}$  アルキル

(i) アミノ $C_{14}$  アルキル又はN置換アミノ $C_{14}$  アルキル (置換基はカルボベンゾキシである)

(j) カルバミル $C_{14}$  アルキル又は

(k) アリール $C_{14}$  アルキル (アリール基はフェニル又はインドリルから選択される; アリール基はヒドロキシ、 $C_{14}$  アルキルで置換されていてもよい) である。

【0027】このサブクラスの中には下記場合の化合物がある:  $R_1$  はメチルである;  $R_2$  は水素である;  $R_3$  は $C_{14}$  アルキルである; 及び

【0028】 $R_6$  は (a) 水素

(b)  $C_{14}$  アルキル

(c) ベンジル

(d) p-ヒドロキシベンジル

(g) カルバミルエチル

(h) インドール-2-イルメチル

(i) 置換フェニル $C_{14}$  アルキル (置換基は水素、ヒドロキシ、カルボキシ又は $C_{14}$  アルキルである)

(j) 置換インドリル $C_{14}$  アルキル (置換基は水素、ヒドロキシ、カルボキシ又は $C_{14}$  アルキルである) 又は

(k) 置換イミダゾリル $C_{14}$  アルキル (置換基は水素、ヒドロキシ、カルボキシ又は $C_{14}$  アルキルである) である。

【0029】本発明の例示として下記化合物がある:

(a) N-(N-アセチル-チロシニル-バリン-リシニル)-3-アミノ-4-オキソ酪酸;

(b) N-(N-アセチル-チロシニル-バリン-ε-CBZ-リシニル)-3-アミノ-4-オキソ酪酸;

(c) N-(N-アセチル-チロシニル-バリン-リシニル)-3-アミノ-4-オキソ酪酸; 又はその環鎖互変異性体もしくは水和物。

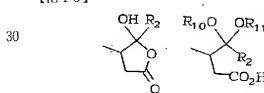
【0030】本明細書の目的から、下記式Yの平衡形:

【化45】



に明らかに相当する化合物に関する前記記載は下記平衡形を更に含む:

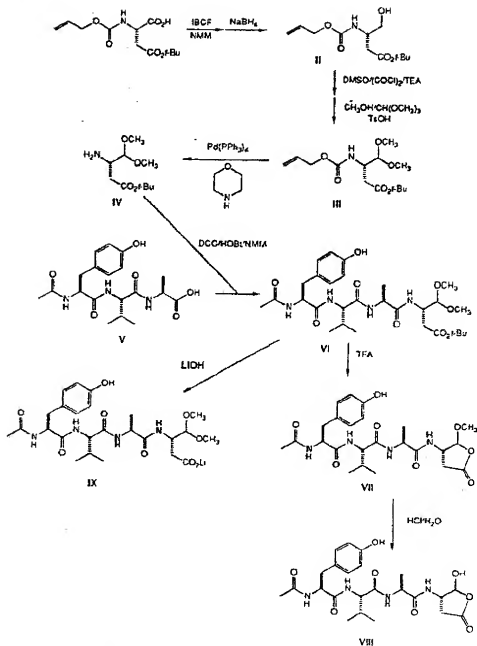
【化46】



【0031】本発明は活性成分として式(1)のインターロイキン-1β阻害剤の投与からなる治療の必要な患者 (ヒト及び/又は酪農、食肉もしくは毛皮産業で飼育される又はペットとしての哺乳動物を含む) における (前記のような) インターロイキン-1及びインターロイキン-1β媒介又は関連障害又は疾患の治療方法及び医薬組成物にも関する。

【0032】これらの面の例として、本発明は活性成分として式(1)のインターロイキン-1β阻害剤の投与からなる治療の必要な患者における敗血性ショック、同種移植片拒絶、炎症性腸疾患及びリウマチ性関節炎から選択される疾患の治療方法及び医薬組成物に関する。

【0033】本発明の化合物は以下で一般的に記載されかつ以下の実施例セクションで更に明確に記載された操作を用いて好都合に製造される。



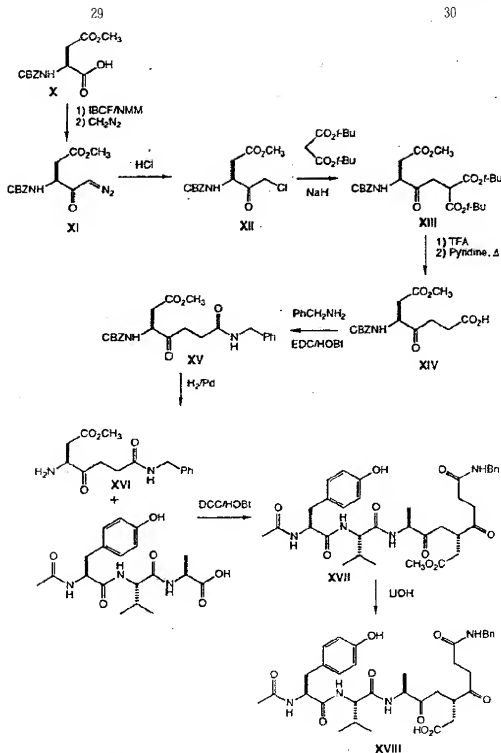
スキーム I の反応は下記のように進める。アリルオキシカルボニル (A l l o c) - (S) - アスパラギン酸 β - t - ブチルエステルとイソブチルクロロホルムメート (I B C F) との混合無水物は N - メチルモルホリン (N M M) の存在下で形成される。この無水物は 4 : 1 40 テトラヒドロフラン (T H F) : メタノールの溶媒中 0 °C で水素化ホウ素ナトリウムを用いて対応アルコール II に還元される。次いでアルコール II はジメチルスルホキシド (D M S O) 、塩化オキサリル及びトリエチルアミンを用いて対応アルデヒドに酸化され、これはメタノール、オルトギ酸トリメチル及び p - トルエンスルホン酸を用いてジメチルアセタールとして保護され、III を生じる。次いで A l l o c 保護基はモルホリンの存在下で

トラキストリフェニルホスフィンパラジウムで除去され、アミン IV を生じる。次いでこのアミンはヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) 及び N M M の存在下ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) を用いてトリペプチドの N - アセチル - (S) - チロシニル - (S) - バリニル - (S) - アラニンにカップリングされ、VI を生じる。次いで t - ブチルエステルはニート T F A (トリフルオロ酢酸) で除去され、環状 O - メチルアシラル VII を生じる。最終加水分解は 1 : 1 水 : メタノール中希塩酸で行われ、VII を生じる。加えて、VI は L i O H でケン化でき、ジメチルアセタール IX を生じる。

【0034】スキーム I I

【化 48】





XVIIのような構造はスキームIIで示されたように製造できる。N-CBZ-アスパラギン酸β-メチルエステルはN-メチルモルホリン(NMM)の存在下1-ブチルクロロホルメートしたる後ジアソメタンで処理でき、ジアゾメチルケトンXIを生じる。塩酸によるXIの処理でクロロメチルケトンXIIを得、これを用いてマロン酸ジ-tert-ブチルのナトリウム塩をアルキル化し、ケトジエステルXIIIを得る。tert-ブチル基はトリフルオロ酢酸で除去でき、得られたジカルボン酸は熱ポリジエンで

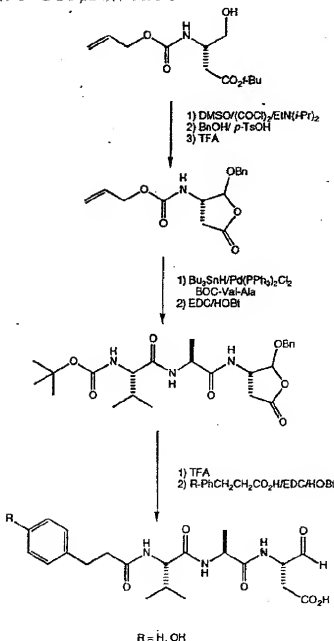
40 在下でエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドを用いてベンジルアミンにカップリングでき、アミドXVを生じる。CBZ基の除去は10%パラジウム炭素存在下水素で行われ、アミンXVIを生じる。次いでこのアミンはHOBtの存在下でジクロロヘキシルカルボジイミドを用いてN-アセチルチロシニル-バリエル-アラニンにカップリングでき、XVIIを生じる。カルボン酸の最終脱保護は水酸化リチウムで行われ、望ましいICE阻害剤XVIIIを生じる。

トロ阻害活性を発揮することが示された。1クラスとして、これらの化合物はインターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素が前駆体インターロイキン-1 $\beta$ を開裂して活性インターロイキン-1 $\beta$ を形成することを1 $\mu$ M以下のK<sub>i</sub>で\*

\* 阻害することが示された。

スキームIII

【化49】

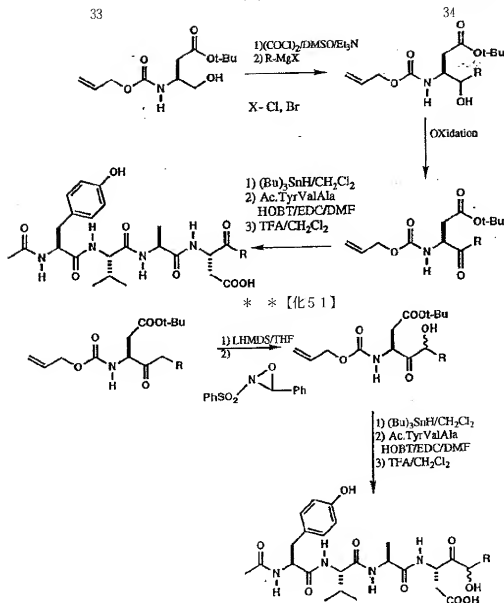


【0036】スキームIIIの反応は下記のように進める。N-アシルオキシカルボニル-3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸 *tert*-ブチルエステルはDMSO、塩化オキシサルリ及びヒューニヒ(Hunig)塩基(ジイソプロピルエチルアミン)を用いて対応アルデヒドに酸化できる。そのアルデヒドは単離されないが、但し触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下ベンジルアルコール及び3-モレキュラーシーブとの処理した後TFA(トリフルオロ酢酸)との処理でO-ベンジルアシラールに変換される。all-oc保護基は水素化トリブチル

al-Alaの存在下で除去される。次いでカップリングはEDC及びHOBtを用いて同フラスコ内で行われる。次いでt-ブトキシカルボニル保護基はTFAで除去され、得られた塩はEDC、HOBt及び4-メチルモルホリンを用いて3-フェニルプロピオン酸又は3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸にカップリングされる。次いでベンジル保護基は触媒としてPd(OH)<sub>2</sub>/炭素を用いて水素添加分解により除去される。

【0037】スキームIV

【化50】



スキームV

スキームIVで示されたケトン類は下記のように製造できる。3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸- $\gamma$ -ブチルエステルはDMSO、塩化オキサリルとトリエチルアミン又はヒューニツヒ塩基のいずれかを用いて酸化でき、対応アルデヒドを形成する。次いでグリニャール試薬がそのアルデヒドに加えられて二級アルコールを生じ、しかる後これはDMSO、塩化オキサリルとトリエチルアミン、重クロム酸ピリジニウム又はデスマーチン(Dess-Martin) 過ヨウ素酸塩を用いて対応ケトンに酸化できる。次いで $\alpha$ -allyl保護基はパラジウム(O)及び水素化トリブチルスズで除去でき、得られたアミンはカルボン酸EDC及びHOBTにカップリングされる。TFAとの処理で望ましい阻害剤を得る。

【0038】スキームVで示されたヒドロキシケトン類は下記のように製造できる。リチウムヘキサメチルシラジドによる3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸のエノール化しかる後

ラジウム(O)及び水素化トリブチルスズで除去でき、得られたアミンはEDC及びHOBTを用いてカルボン酸にカップリングされる。TFAによる処理で望ましい阻害剤を得る。

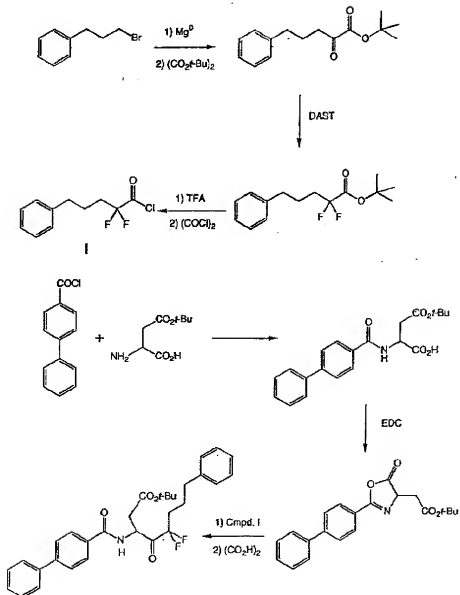
【0039】スキームVIで示された例は下記のように製造できる。フェニルプロピルプロミドはグリニャール試薬を形成するためマグネシウムでしかる後対応 $\alpha$ -ケトエステルを得るためシュウ酸ジ- $\gamma$ -ブチルで処理される。DAST(ジエチルアミノイオトリフルオリド)によるエステルの処理しかる後TFAによる脱保護及び塩化オキサリルによる処理で望ましい酸クロリドを得る。アスパラギン酸 $\beta$ - $\gamma$ -ブチルエステルはジフェニルカルボニルクロリドでアシル化され、しかる後EDCで処理され、望ましいオキサゾロンを生じる。酸クロリドIによるこのオキサゾロンの処理しかる後シュウ酸による脱カルボキシル化で望ましいジフルオロケトンを得る。水素化ホウ素ナトリウムによる還元しかる後ナトリウム

B1の存在下フェニルプロピオニル-バリン-アラニンでアシル化され、得られたヒドロキシアミドはデスーマーチン過ヨウ素酸塩でジフルオロセトンに酸化され、TFAで脱保護され、望ましい阻害剤を生じる。

【0040】式(1)の本発明の化合物は下記実施例で表されるようにインターロイキン-1 $\beta$ に関してインビトロ阻害活性を発揮することが示された。1クラスとし\*

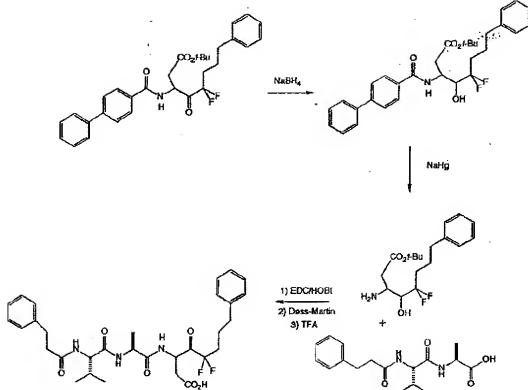
\* これらの化合物はインターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素が前駆体インターロイキン-1 $\beta$ を開裂して活性インターロイキン-1 $\beta$ を形成することを1 $\mu$ M以下のK<sub>i</sub>で阻害することが示された。

【0041】スキームV I  
【化52】



37

38



【0042】本発明は前記のようなIL-1/ICEに起因する障害又は疾患にかかった患者（ヒト及び／又は齧齕、食肉もしくは毛皮産業で飼育された又はペットとしての哺乳動物を含む）の治療方法、更に詳しくは活性成分として式（1）のIL-1/ICE阻害剤の投与からなる治療方法にも関する。したがって、式1のICE阻害剤が治療剤として有用である病状としては格別限定されず、活性感染が体部位のどこかに存在している髄膜炎及び卵管炎のような感染疾患；敗血症性ショック、汎発生血管内凝固及び／又は成人呼吸窮迫症候群を含めた感染の合併症；抗原、抗体及び／又は補体沈着による急性又は慢性炎症；関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、心筋炎、肺炎、心臓炎、再灌流傷害及び脈管炎がある。式1のICE阻害剤にตอบสนองする免疫系疾患としては格別限定されず、急性及び遅延過敏症、移植片拒絶及び移植片対宿主症のようなT細胞及び／又はマクロファージ関与病状；I型真性糖尿病及び多発性硬化症を含めた自己免疫疾患がある。式1のICE阻害剤は胃及び軟骨再吸収並びに間断性肺繊維症、肝硬変、全身硬化症及びケロイド形成のような細胞外基質の過剰沈着をおこす疾患の治療にも有用である。式1のICE阻害剤は自己分泌増殖因子としてIL-1を産生するある腫瘍の治療及びある悪瘍に伴う悪液質の予防にも有用である。

【0043】前記疾患の治療に関して、式（1）の化合物は慣用的な無毒性の薬学上許容されるキャリア、アジュバント及びビヒクルを含有した投薬単位処方で経口、

筋肉内、脳槽内注射又は注入技術を含む。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ等のような温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトの治療にも有効である。

【0044】活性成分を含有した医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、飛散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル、シロップ又はエリキシルとして経口用に適した形をとることができる。経口用の組成物は医薬組成物の製造に関して当業界で公知のいかなる方法に従い製造してもよく、このような組成物は薬学上エレガントで嗜好的な製剤を得るため甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群より選択される1種以上の物質を含有していてもよい。錠剤は錠剤の製造に適した無毒性の薬学上許容される賦形剤と共に活性成分を含有している。これらの賦形剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；コーンスターチ又はアルギン酸のような造粒及び崩壊剤；デンプン、ゼラチン又はアラビアガムのような粘結剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクのような滑沢剤である。錠剤はコートされていないか又はそれらは胃腸管内で崩壊及び吸収を遅らせて長期的にわたる持続的作用を発揮するように公知技術でコートしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルのような遅延化物質が用いられる。それらは制御放出用の浸透性治療錠剤を形成するため米国特許第4,256,

い。

【0045】経口用処方剤は活性成分が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンのような不活性固体希釈剤と混和された硬ゼラチンカプセルとしてあるいは活性成分が水又はビーナツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油のような油性媒体と混和された軟ゼラチンカプセルとして供与してもよい。

【0046】水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適した賦形剤と共に活性物質を含有している。このような賦形剤は懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカンゴム又はアラビアゴム；分散又は保湿剤、例えばレシチンのような天然リン脂質又はアルケンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート又はエチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシルから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート又はエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシルから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートである。水性懸濁液はp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピルのような1種以上の保存剤、1種以上の着色剤、1種以上の香味剤及びスクロース又はサッカリンのような1種以上の甘味剤も含有してよい。

【0047】油性懸濁液は活性成分を落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくは綿実油のような植物油又は流動パラフィンのような鉱油に懸濁することで行われる。油性懸濁液は蜜ロウ、固形パラフィン又はセチルアルコールのような増粘剤を含有してもよい。前記のような甘味剤及び香味剤も嗜好的な経口製剤を得るために加えてよい。これらの組成物はアスコルビン酸のような酸化防止剤の添加で保存してもよい。

【0048】水の添加による水性懸濁液の製造に適した飛散性粉末及び顆粒は分散又は保湿剤、懸濁化剤及び1種以上の保存剤と混合された活性成分を与える。適切な分散又は保湿剤及び懸濁化剤は既に前記されたもので例示される。甘味剤、香味剤及び着色剤のような他の賦形剤も存在してよい。

【0049】本発明の医薬組成物は水中油型エマルジョンの形であってもよい。油相はオリーブ油もしくは落花生油のような植物油、流動パラフィンのような鉱油又はこれらの混合物である。適切な乳化剤はアラビアゴム又はトラガカンゴムのような天然ゴム、大豆又はレシチンのような天然リン脂質、有機酸及び無水ヘキシルから誘導されるエステル又は部分エステル、例えばソル

ルビタンモノオレエートである。エマルジョンは甘味剤及び香味剤も含有してよい。

【0050】シロップ及びエリキシルはグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースのような甘味剤で処方される。このような処方剤は粘着剤、保存剤、香味剤及び着色剤も含有してよい。医薬組成物は無菌注射用水性又は水性懸濁液の形であってもよい。この懸濁液は前記の適切な分散又は保湿剤及び懸濁化剤を用いて公知技術に従い処方される。無菌注射用剤は例えば1、3-プロパンジオール中の溶液のような無毒性の非経口上許容される希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液でもよい。使用してより許容されるビヒクル及び溶媒は水、リンゲル液及び等塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌固定点油溶媒又は懸濁媒体として常用される。この目的のためには合成モノ又はジグリセリドを含めて低刺激性であればいかなる固定油も用いてよい。加えて、オレイン酸のような脂肪酸も注射剤の製造に用いられる。

【0051】式(1)の化合物は薬物の経直腸投与用坐剤の形で投与してもよい。これらの組成物は常温で固体だが直腸温度で液体であるため直腸内で溶融して薬物を放出する適切な無刺激性賦形剤と薬物を混合することにより製造できる。このような物質はカカオ脂及びポリエチレングリコールである。

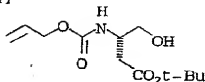
【0052】局所用には式(1)の化合物を含有したクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液等が用いられる(この適用の目的から、局所適用には洗口液及びうがい薬を含む)。約0.05〜約140mg/kg体重/日程度の投薬レベルが前記症状の治療上有用である(約2.5mg/約7g/患者/日)。例えば、炎症は化合物約0.01〜50mg/kg体重/日(約0.5mg〜約3.5g/患者/日)の投与で有効に治療される。

【0053】単一剤形を得るためキャリア物質と混合される活性成分の量は治療されるホスト及び具体的な投与方式に応じて変動する。例えば、ヒト経口投与用の処方剤は全組成物の約5〜約95%の適切な好都合な量のキャリア物質と配合された0.5mg〜5gの活性剤を含有する。単位剤形は通常約1〜約500mgの活性成分を含有する。しかしながら、いずれか特定の患者に関する具体的な用量レベルは用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的健康度、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬物併用及び治療をうける具体的環境の程度を含めた様々なファクターに依存していると理解される。下記実施例は式(1)の化合物の製造について説明しており、それ自体は請求の範囲内における前記のような発明をそれに制限するためではない。

#### 【0054】実施例1

N-(N-アセチルチロシニル)-パリニル-アラニニ

【化54】



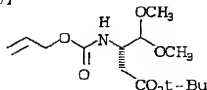
N-アリロキシカルボニル-L-フェニルアラニン tert-ブチルエステル

0℃のテトラヒドロフラン (THF) 50ml中のN-アリロキシカルボニル-L-フェニルアラニン tert-ブチルエステル (2.00g, 7.32mmol) の溶液に、N-メチルモルホリン (NMM, 8.85ml, 8.05mmol) を加え、ついでクロロギ酸イソブチル (1.16CF, 9.97ml, 7.68mmol) を加えた。15分後、この混合物を-45℃のTHF 50mlとメタノール 12.5ml中のホウホウ素化ナトリウム (ホウ素化ホウ素ナトリウム) (550mg, 14.55mmol) の懸濁液に加えた。-45℃で30分後、混合物を0℃に加温し、30分保持した。反応を酢酸で止め、酢酸エチル/ヘキサン 1:1 で希釈し、希重炭酸ナトリウムで3回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (35×350mmカラム、30%酢酸エチル/ヘキサン) でMPLCで精製して所期の生成物を得た:

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.9 (m, 1H), 5.28 (br d, 1H, J=17Hz), 5.15 (br d, 1H, J=9Hz), 4.52 (br d, 2H, J=6Hz), 3.98 (m, 1H), 3.48 (ABX, 2H, J=5, 6, 11Hz), 2.53 (dd, 1H, J=5, 16Hz), 2.32 (dd, 1H, J=9, 16Hz), 1.43 (s, 9H).

【0055】工程B

【化55】



N-アリロキシカルボニル-L-フェニルアラニン tert-ブチルエステルジメチルアセタール

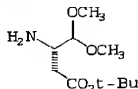
-45℃のジクロロメタン 10ml中のジメチルスルホキシド (7.57ml, 10.67mmol) の溶液に、塩化オキザリル (5.08ml, 5.82mmol) を加えた。5分後、ジクロロメタン 10ml中のN-アリロキシカルボニル-L-フェニルアラニン tert-ブチルエステル (1.25g, 4.85mmol) の溶液を

4.55mmol) を加えた。30分後、混合物を-23℃に加温し、30分かきまぜた。混合物を1:1酢酸エチル/ヘキサンで希釈し、水、1N硫酸水素ナトリウム、そして水で2回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物をメタノール 200mlに溶かし、そしてオルトギ酸トリメチル 20mlとp-トルエンスルホン酸 100mgを加えた。16時間後、飽和重炭酸ナトリウムで反応を止めそして減圧で濃縮した。混合物をエーテルで希釈し、希重炭酸ナトリウムで5回洗った。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して表題の化合物を無色油として得た:

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.9 (m, 1H), 5.26 (br d, 1H, J=17Hz), 5.14 (br d, 1H, J=10Hz), 4.51 (br d, 2H, J=5.33Hz), 4.25 (d, 1H, J=4.79Hz), 4.11 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.52 (dd, 1H, J=4.86, 15.27Hz), 2.30 (dd, 1H, J=9.00, 15.28Hz), 1.43 (s, 9H).

【0056】工程C

【化56】

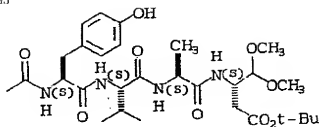


3-アミノ-4-オキソブタン酸 β-tert-ブチルエステルジメチルアセタール

THF 10ml中のN-アリロキシカルボニル-L-3-アミノ-4-オキソブタン酸 β-tert-ブチルエステルジメチルアセタール (312mg, 1.03mmol) の溶液に、モルホリン (8.97ml, 10.3mmol)、テトラキスフェニルホスフィンパラジウム (100mg) を加えた。3時間後、混合物を1:1酢酸エチル/ヘキサンで希釈し、希重炭酸ナトリウムで5回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物をシリカゲル (22×300mmカラム、ジクロロメタン中1%アンモニアおよび10%メタノールに対するジクロロメタンの線形勾配) のMPLCで精製して表題の化合物を淡黄色油として得た:

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.15 (d, 1H, J=5.67Hz), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.47 (dd, 1H, J=4.88, 16.06Hz), 2.22 (dd, 1H, J=7.86, 16.16Hz), 1.45 (s, 9H).

【0057】工程D



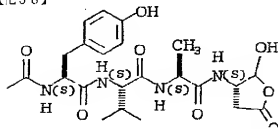
N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸β-tert-ブチルエステルジメチルアセタール

0℃のDMF 3ml中の3-アミノ-4-オキソブタン酸β-tert-ブチルエステルジメチルアセタール(104mg, 0.473mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(2.60ml, 2.37mmol)を加え、ついでN-アセチルチロシニル-バリニル-アラニン(229mg, 0.473mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(96mg, 0.710mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(98mg, 0.473mmol)を加えた。周囲温度で24時間後、混合物を濾過し、SEPHADEX LH-20クロマトグラフィー(1M×50mmカラム、メタノール溶離剤)で精製した。生成物をシリカゲル(22×300mmカラム、ジクロロメタン中1%アンモニアおよび10%メタノールに対するジクロロメタンの線形勾配で溶出)でMPLCでさらに精製して表題の化合物を無色固体として得た：

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.04 (br d, 2H, J=8.54Hz), 6.67 (br d, 2H, J=8.57Hz), 4.58 (dd, 1H, J=5.61, 9.03), 4.4-4.2 (m, 3H), 4.16 (d, 1H, J=7.12Hz), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=5.54, 13.97Hz), 2.76 (dd, 1H, J=8.89, 13.90Hz), 2.53 (dd, 1H, J=5.50, 14.45Hz), 2.34 (dd, 1H, J=7.83, 15.49Hz), 2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (d, 3H, J=7.16Hz), 0.94 (d, 3H, J=6.73Hz), 0.92 (d, 3H, J=6.77Hz)。

【0058】工程E

【化58】



ル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

トリフルオロ酢酸2ml中のN-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸β-tert-ブチルエステルジメチルアセタール(17.4mg)の溶液を15分ねかし(熟成)、減圧で濃縮した。生成物をメタノール1.0mlに溶かし、塩化チオニル60μlを含む水1.0mlを加えた。2時間後、溶液のpHを酢酸ナトリウムで約5に調節して表題の化合物の溶液を得た：

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.08 (br d, 2H, J=8.44Hz), 6.76 (br d, 2H, J=8.49Hz), 4.7-4.1 (m, 4H), 4.04 (d, 1H, J=7.67Hz), 3.05-2.40 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, J=7.23Hz), 0.89 (d, 6H, J=6.84Hz)。

【0059】類似の方式で、次の化合物を合成した。

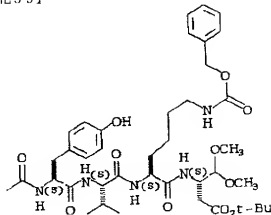
N-(N-アセチルフェニルアラニニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-バリニル-アラニニル]-3-アミノ-4-オキソブタン酸。

【0060】実施例2

N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ε-CBZ-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

工程A

【化59】





ter t-ブチルエステルジメチルアセタール

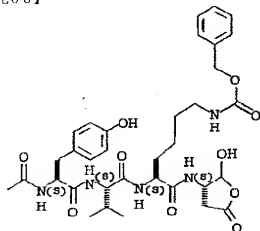
0℃のDMF 5ml中の3-アミノ-4-オキソブタン酸β-ter t-ブチルエステルジメチルアセタール (238mg, 1.09mmol) の溶液に、N-メチルモルホリン (5.99ml, 5.45mmol) を加え、ついでN-アセチルチロシニル-バリニル-ε-CBZ-リシン (735mg, 1.09mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (221mg, 1.64mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (225mg, 1.09mmol) を加えた。周囲温度で16時間後、混合物を濾過し、SEPHADEX

LH-20クロマトグラフィー (1M×50mmカラム、メタノール溶剤) で精製した。生成物をシリカゲル (22×300mmカラム、ジクロロメタン1%アンモニアおよび10%メタノールに対するジクロロメタンの線形勾配) でMPLCでさらに精製して表題の化合物を無色固体として得た:

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.31 (br s, 5H), 7.04 (br d, 2H, J=8.35Hz), 6.67 (br d, 2H, J=8.45Hz), 5.04 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.44-4.25 (m, 3H), 4.17 (d, 1H, J=7.27Hz), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.1-2.9 (m, 3H), 2.75 (dd, 1H, J=9.28, 14.12Hz), 2.53 (dd, 1H, J=5.47, 15.58Hz), 2.33 (dd, 1H, J=7.96, 15.53Hz), 2.04 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.8-1.2 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 0.94 (d, 6H, J=6.74Hz).

【0061】工程B

【化60】



N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ε-CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ε-CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸β-t

かしそして減圧で濃縮した。残留物をメタノール1.0mlに溶かし、塩化チオニル20μlを含む水1.0mlを加えた。1時間後、溶液のpHを酢酸ナトリウムで約5に調節して表題の化合物の溶液を得た:

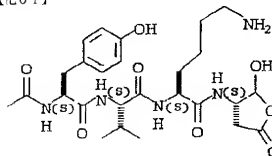
<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.33 (br s, 5H), 7.05 (br d, 2H, J=8.35Hz), 6.74 (br d, 2H, J=8.35Hz), 4.6-3.9 (m, 5H), 3.1-2.3 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.8-1.2 (m, 6H), 0.89 (d, 6H, J=6.60Hz).

【0062】類似の方式で、次の化合物を合成した。

N-(N-アセチルフェニルアラニニル-ε-CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-(3-フェニルプロピニル-ε-CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピニル-ε-CBZ-リシン]-3-アミノ-4-オキソブタン酸。

【0063】実施例3

【化61】



30 N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ε-CBZ-リシン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸β-ter t-ブチルエステルジメチルアセタール (16.8mg) の溶液をメタノール2mlに溶かし、Pearlman触媒

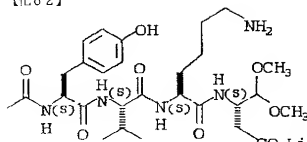
[炭素担持Pd(OH)<sub>2</sub>] 10mgを加えた。水素下30分後、混合物を濾過しそして濃縮した。残留物をトリフルオロ酢酸2mlで処理し、15分ねかしそして減圧で濃縮した。生成物をメタノール1.0mlに溶かし、塩化チオニル20μlを含む水1.0mlを加えた。1時間後、溶液のpHを酢酸ナトリウムで約5に調節して表題の化合物の溶液を得た:

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.10 (br d, 2H, J=8.01Hz), 6.77 (br d, 2H, J=8.25Hz), 4.7-4.0 (m, 5H), 3.1-2.4 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.9-1.3 (m, 6H), 0.90 (d, 6H, J=6.59Hz).

N-(N-アセチルフェニルアラニルニル-バリニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、N-(3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル-バリニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸。

#### 【0065】実施例4

##### 【化62】



N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸ジメチルアセタリチウム塩

N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-ε-CBZ-リシニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸β-tert-ブチルエステルジメチルアセタリチウム塩 (15.6 mg) の溶液をメタノール2mlに溶かし、Pearlman触媒

〔炭素担持Pd(OH)<sub>2</sub>〕10mgを加えた。水素下30分後、混合物を濾過しそして濃縮した。固体をメタノール1ml、水1mlに溶かした。水酸化リチウム水和物(2.2mg)を加えた。周囲温度で16時間後、混合物を減圧で、水酸化リチウムの存在で濃縮して表題の化合物を得た：

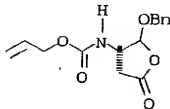
<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.88 (br d, 2H, J=8.4Hz), 6.54 (br d, 2H, J=8.4Hz), 4.6-4.1 (m, 5H), 3.38 (s, 6H), 3.0-2.2 (m, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.9-1.2 (m, 6H), 0.94 (d, 6H, J=6.7Hz), 0.91 (d, 3H, J=6.7Hz)。

#### 【0066】実施例5

N-(3-フェニルプロピオニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸

##### 工程A

##### 【化63】

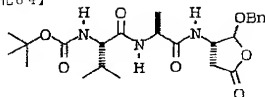


45℃の新しく蒸留したジクロロメタン30ml中のジメチルスルホキシド(1.86ml, 2.6.16mmol)の溶液に塩化オキサリル(1.24ml, 1.4.27mmol)を加えた。5分後、ジクロロメタン20ml中のN-アリルオキシカルボニル-3-アミノ-4-ヒドロキシブタン酸tert-ブチルエステル(3.07g, 11.89mmol)の溶液を加えた。15分後、ジソプロピルエチルアミン(6.21ml, 35.67mmol)を加え、混合物を0℃で30分かきまぜた。混合物を酢酸エチルで希釈し、水1N硫酸水素ナトリウム及び水で3回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しそして濃縮した。残る無色油をジクロロメタン7mlとベンジルアルコール6.5mlに溶かした。この溶液に3モレキュラーシー約1gを加え、ついでポートルエンソルホン酸の触媒量を加えた。16時間後、トリフルオロ酢酸(約8ml)を加え、混合物を30分かきまぜそして濃縮した。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。有機相を希重炭酸ナトリウムで3回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しそして濃縮した。残留物をシリカゲル(35×350mmカラム、ベンジルアルコールが除かれるまで溶離剤としてヘキサン中20%エーテルを使い、ついで生成物を溶出するために1:1ジクロロメタン/ヘキサン中10%酢酸エチルを使い)MPLCで精製し、2種のジアステレオマーの混合物として表題の化合物を得た。放置すると結晶化した：

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.3 (m, 5H, Ar-H), 5.89 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.61 (d, 0.5H, CH<sub>2</sub>OBn), 5.47 (d, 0.5H, CH<sub>2</sub>OBn), 5.28 (br d, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.18 (br d, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.82 (2d' s, 1H, C<sub>H</sub>Ph), 4.67 (2d' s, 1H, C<sub>H</sub>Ph), 4.52 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OCO, CHN), 3.02 (dd, 0.5H, CHCHCO<sub>2</sub>), 2.74 (dd, 0.5H, CHCHCO<sub>2</sub>), 2.61 (dd, 0.5H, CHCHCO<sub>2</sub>), 2.45 (dd, 0.5H, CHCHCO<sub>2</sub>)。

#### 【0067】工程B

##### 【化64】



N-(tert-ブトキシカルボニル-バリニル-アラニニル)-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン

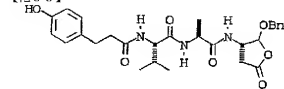
ジクロロメタン10ml中のN-アリルオキシカルボニル

tert-ブトキシカルボニルバリニルアラニン (8.7 mg, 2.8 mmol) の溶液に、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  約 20 mg を加え、ついでトリ-n-ブチルスズヒドライド ( $415 \mu\text{l}$ , 1.54 mmol) を 2 分で滴下した。反応混合物の色が暗褐色になるまで、トリ-n-ブチルスズヒドライドをさらに  $100 \mu\text{l}$  滴下した。ジメチルホルムアミド (5 ml) を加え、ついでヒドロキシベンゾトリアゾール ( $567 \text{ mg}$ , 4.2 mmol) を加えた。混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷し、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド (295 mg, 1.54 mmol) を加えた。周囲温度で 16 時間後、混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸で 3 回、希重炭酸ナトリウムで 3 回洗った。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しそして濃縮した。残留物をヘキサシラン中 50% 酢酸エチル) で MPLC で精製し、2 種のジアステレオマーの混合物として表題の化合物 590.4 mg (91%) を得た:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.4–7.05 (m, 5H, Ar-H), 5.63 (d, 0.5H,  $\text{CH(OBn)}$ ), 5.45 (d, 0.5H,  $\text{CH(OBn)}$ ), 4.9–4.6 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CHN}$ ), 4.4–4.2 (m, 2H,  $\text{CHN}$ ), 3.83 (m, 1H,  $\text{CHN}$ ), 3.03 (dd, 0.5H,  $\text{CHHCO}_2$ ), 2.77 (dd, 0.5H,  $\text{CHHCO}_2$ ), 2.61 (dd, 0.5H,  $\text{CHHCO}_2$ ), 2.47 (dd, 0.5H,  $\text{CHHCO}_2$ ), 2.01 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.33 (d, 1.5H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.27 (d, 1.5H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.9 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### [00668] 工程 C

##### [化 65]



N-(3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオンルバリニルアラニン) - 4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン

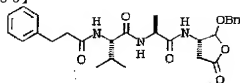
N-(tert-ブトキシカルボニルバリニルアラニン) - 4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン (590.4 mg) をトリフルオロ酢酸 15 ml に溶かし、15 分間かきまぜて濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、トルエンで希釈しそして濃縮して無色固体を得た。この固体 202.6 mg に 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 (137 mg, 0.8245 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (111 mg, 0.8216 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 16 時間かきまぜた。混合物を酢酸エチルで希釈し、2N 塩酸で 3 回、希重炭酸ナトリウムで 2 回洗った。有機相を依

mmol) を加えた。エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド (83 mg, 0.433 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 16 時間かきまぜた。混合物を酢酸エチルで希釈し、2N 塩酸で 3 回、希重炭酸ナトリウムで 2 回洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しそして濃縮して 2 種のジアステレオマーの混合物として表題の化合物を得た:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.4–7.2 (m, 5H, Ar-H), 7.01 (2d' s, 2H, Ar-H), 6.66 (d, 2H, Ar-H), 4.9–4.6 (m, 2.5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CHN}$ ), 4.4–4.2 (m, 1.5H,  $\text{CHN}$ ), 0.8 (d, 0.5H,  $\text{J}=7.43 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHN}$ ), 4.02 (d, 0.5H,  $\text{J}=7.15 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHH}$ ), 3.03 (dd, 0.5H,  $\text{J}=8.25, 18.31 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHCO}_2$ ), 2.9–2.7 (m, 2.5H,  $\text{CHHCO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.60 (dd, 0.5H,  $\text{J}=10.19, 17.29 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHHCO}_2$ ), 2.55–2.45 (m, 2.5H,  $\text{CHHCO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{p-HOPh}$ ), 1.97 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.32 (d, 1.5H,  $\text{J}=7.14 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.26 (d, 1.5H,  $\text{J}=7.14 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.9–0.8 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### [0069] 工程 D

##### [化 66]



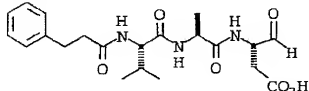
N-(3-フェニルプロピオンルバリニルアラニン) - 4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン

N-(tert-ブトキシカルボニルバリニルアラニン) - 4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン (590.4 mg) をトリクロロ酢酸 15 ml に溶かし、15 分間かきまぜ、そして濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、トルエンで希釈しそして濃縮して無色固体を得た。この固体 201.9 mg に 3-フェニルプロピオン酸 (123 mg, 0.8216 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (111 mg, 0.8216 mmol)、ジメチルホルムアミド (3 ml)、4-メチルホルリン (45  $\mu\text{l}$ , 0.4108 mmol) を加えた。エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド (83 mg, 0.433 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 16 時間かきまぜた。混合物を酢酸エチルで希釈し、2N 塩酸で 3 回、希重炭酸ナトリウムで 2 回洗った。有機相を依

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.4-7.1 (m, 10H, Ar-H), 5.63 (d, 0.5H, J=5.03Hz, CH(OBn)), 5.45 (d, 0.5H, J=1.20Hz, CH(OBn)), 4.95-4.6 (m, 2.5H, CH<sub>2</sub> Ph, CHN), 4.4-4.2 (m, 1.5H, CHN), 4.08 (d, 0.5H, J=7.38Hz, CHN), 4.03 (d, 0.5H, J=7.15Hz, CHN), 3.03 (dd, 0.5H, J=8.11, 1.83Hz, CHHCO<sub>2</sub>), 2.89 (dd, 2H, J=5.49, 8.79Hz, CH<sub>2</sub>CON), 2.76 (dd, 0.5H, J=8.76, 17.38Hz, CHHCO<sub>2</sub>), 2.7-2.4 (m, 3H, CHHCO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 1.98 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.31 (d, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>), 1.25 (d, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>), 0.87 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

# 【0070】工程E

## 【化67】



N-[3-フェニルプロピオンイルバリン-アラニン]-3-アミノ-4-オキソブタン酸  
ジメチルホルムアミド (2ml) とメタノール 3ml 中の N-[3-フェニルプロピオンイルバリン-アラニン]-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン 18.8mg の溶液に、炭素担持 Pd(OH)<sub>2</sub> 約 100mg を加えた。混合物を水素下 3 時間激しくかくはん後、混合物を 0.22 μm ナイロン膜濾過器を通し濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (22×300mm カラム、ジクロロメタン中 8% 酢酸および 3.2% メタノールに対するジクロロメタンの勾配で溶出) で MPLC で精製して表題の化合物 11.2mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD (この溶媒中のジステアレート-ヘミアセタールの 1:1 混合物)) δ 7.3-7.1 (m, 5H, Ar-H), 4.58 (d, 0.5H, J=4.06Hz, CH(OH)(OCD<sub>3</sub>)), 4.56 (d, 0.5H, J=3.96Hz, CH(OH)(OCD<sub>3</sub>)), 4.34 (m, 1H, CHN), 4.24 (m, 1H, CHN), 4.02 (d, 1H, J=7.38Hz, CHN), 2.91 (t, 2H, J=7.61Hz, CH<sub>2</sub>CON), 2.7-2.4 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.00 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32

0.85 (d, 3H, J=6.83Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

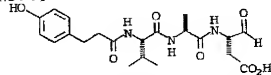
【0071】上記と同一操作で、次の化合物を製造できる。

(a) N-(N-アセチルチロシニル-バリン-アラニン)-N-ジメチルリシニル]-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(b) N-[(N-フェニルプロピオンイル)バリン-グリシニル]-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(c) N-(N-アセチルアラニン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(d) N-(N-アセチルバリン-アラニン)-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(e) N-プロピオンイル-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(f) N-アセチル-3-アミノ-4-オキソブタン酸、(g) N-(N-アセチルチロシニル-バリン-ヒスチジニル)-3-アミノ-4-オキソブタン酸。

# 【0072】実施例6

## 【化68】

20



N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオンイルバリン-アラニン]-3-アミノ-4-オキソブタン酸

メタノール 5ml 中の N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオンイルバリン-アラニン]-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン 19.5mg の溶液に炭素担持 Pd(OH)<sub>2</sub> 約 100mg を加えた。混合物を水素下 3 時間激しくかくはん後、混合物を 0.22 μm ナイロン膜濾過器を通し濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (22×300mm カラム、ジクロロメタン中 8% 酢酸および 3.2% メタノールに対するジクロロメタンの勾配で溶出) で MPLC で精製して無色固体として表題の化合物 11.5mg を得た。

<sup>1</sup>H NMR [400MHz, CD<sub>3</sub>OD (この溶媒中のジステアレート-ヘミアセタールの 1:1 混合物)] δ 7.01 (d, 2H, J=8.39Hz, Ar-H), 6.67 (d, 2H, J=8.53Hz, Ar-H), 4.58 (d, 0.5H, J=3.92Hz, CH(OH)(OCD<sub>3</sub>)), 4.56 (d, 0.5H, J=4.06Hz, CH(OH)(OCD<sub>3</sub>)), 4.34 (m, 1H, CHN), 4.24 (m, 1H, CHN), 4.09 (d, 1H, J=7.10Hz, CHN), 2.81 (t, 2H, J=7.56Hz, CH<sub>2</sub>CON), 2.7-2.4 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.00 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32 (d, 3H, J=5.81Hz, CHCH<sub>3</sub>).

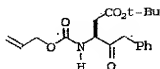
z, CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

# 【0073】実施例7

N-(3-フェニルプロピオンイルバリニル-アラニ  
ル)-3-アミノ-4-オキソ-5-フェニルペンタ  
ン酸

## 工程A

【化69】

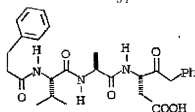


3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-5-  
フェニルペンタン酸 tert-ブチルエステル  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の2M塩化オキサリル (0.89ml) を  
-78℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 中のDMSO (0.1  
37ml, 1.78mmol) の混合物に加えた。生成混合物  
を-78℃で10分かきまぜ、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4  
ml) 中のN-alloc-β-tertylアスパラギン酸  
コール (N-アリルオキシカルボニルアスパラギン酸β  
-tertylブチルエステル) (420mg, 1.615  
mmol) を滴下した。混合物を-78℃で30分、-20  
℃で5分かきまぜた。混合物を-78℃に冷し、そして  
ジイソプロピルエチルアミン (0.843ml, 4.84  
5mmol) を滴下した。生成混合物を-78℃で20分、  
0℃で30分かきまぜた。混合物を-78℃に冷しそ  
してベンジルマグネシウムブロミド (2.84ml, 5.6  
5mmol) を滴下した。混合物を-78℃で30分、0℃  
で1時間かきまぜた。水 (100ml) を加え、2層を分  
離した。水層をエーテル (3×30ml) で抽出し、ま  
とめた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶剤を減圧  
で除去した。残留物をシリカ (1:1エーテル/ヘキサ  
ン) でクロマトグラフィーしてアルコール (350mg,  
63%) を得た。このアルコール (100mg, 0.28  
6mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) に溶かし、Des  
s-Martin試薬 (180mg, 0.429mmol)  
を加えた。生成混合物を室温で30分かきまぜ、混合物  
をシリカブロック (2:1ヘキサン/エーテル) を通し  
濾過してベンジルケトン (75mg, 75%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.3 (m, 2H),  
7.15 (d, 2H), 5.88 (m, 2H), 5.2  
5 (dd, 2H), 4.44 (m, 3H), 3.85  
(s, 2H), 2.9 (dd, 1H), 2.68 (d  
d, 2H), 1.4 (s, 9H).

# 【0074】工程B

【化70】



N-(3-フェニルプロピオンイルバリニル-アラニ  
ル)-3-アミノ-4-オキソ-5-フェニルペンタ  
ン酸

10 3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-5-  
フェニルペンタン酸-tertylブチルエステル (25  
mg, 0.0717mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) に溶か  
した。PdCl<sub>2</sub> (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> 触媒及びBu<sub>4</sub>SnH  
(30μl) を滴下した。混合物をN<sub>2</sub> 下10分かきま  
ぜた。DMF (4ml)、N-フェニルプロピオンイルVa  
l-Ala (31.6mg)、HOBT (29mg) 及びE  
DCI (16.4mg) を加えた。生成混合物を一夜かきま  
ぜた。酢酸エチル (20ml) を加え、混合物をNaHCO<sub>3</sub>  
水溶液 (5ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残  
留物をシリカ (95:5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH) で  
20 クロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを  
1:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA混合物 (4ml) に溶か  
した。混合物を室温で10分かきまぜ、減圧で濃縮した。  
残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶し酸 (42mg) を  
得た。

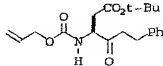
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 7.2 (m, 10  
H), 4.62 (t, 1H), 4.35 (m, 1H),  
4.12 (d, 1H), 3.85 (d, 2H), 2.8  
8 (m, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.55  
(m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.35 (d, 3  
H), 0.88 (dd, 6H).

# 【0075】実施例8

N-(3-フェニルプロピオンイルバリニル-アラニ  
ル)-3-アミノ-4-オキソ-6-フェニルヘキサ  
ン酸

## 工程A

【化71】



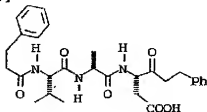
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-6-  
フェニルヘキサン酸 tert-ブチルエステル  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の2M塩化オキサリル (0.975ml)  
を、-78℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 中のDMSO  
(0.15ml) の混合物に加えた。生成混合物を-78  
℃で10分かきまぜ、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4ml) 中の  
N-alloc-β-tertylアスパラギン酸アルコール

滴下した。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分、 $-20^{\circ}\text{C}$ で5分かきまぜた。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷し、ジソプロピルエチルアミン(0.923ml)を滴下した。生成混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で20分、 $0^{\circ}\text{C}$ で30分かきまぜた。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷し、フェニルエチルマグネシウムブロミド(2.84ml、5.65mmol)を滴下した。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分、 $0^{\circ}\text{C}$ で1時間かきまぜた。水(100ml)を加え、2層を分離した。水層をエーテル(3×30ml)で抽出した。まとめた有機抽出液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてアルコール(450mg、71%)を得た。このアルコールを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3ml)に溶かし、4 MS(622mg)、NMO(218mg)、10mol % TPAP(テトラプロピルアンモニウム過ルテニウム酸塩)を加えた。生成混合物を室温で30分かきまぜ、混合物をシリカブロック(2:1ヘキサン/エーテル)を通し濾過してフェニルエチルケトン(400mg、89%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  7.2 (m, 5H), 5.85 (m, 2H), 5.25 (dd, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 2.88 (m, 5H), 2.65 (dd, 1H), 1.38 (s, 9H)。

#### 【0076】工程B

##### 【化72】



N-(3-フェニルプロピオニルパリニルアラニンル)-3-アミノ-4-オキソ-6-フェニルヘキサン酸

3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-6-フェニルヘキサン酸 *tert*-ブチルエステル(170mg、0.472mmol)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6ml)に溶かした。 $\text{PdCl}_2$ ( $\text{PPh}_3$ )触媒及び $\text{Bu}_3\text{SnH}$ (0.194ml)を滴下し、混合物を $\text{N}_2$ 下10分かきまぜた。DMF(12ml)、N-フェニルプロピオニル-Val-Ala(205mg)、HOBT(191mg)及びEDC(108mg)を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。酢酸エチル(200ml)を加え、混合物を $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20ml)で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ(95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ )でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / TFAの1:1混合物(10

で酸(205mg)を得た。

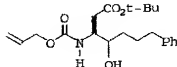
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )、 $\delta$  7.2 (m, 10H), 4.6 (t, 1H), 4.32 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.92-2.75 (m, 7H), 2.72 (dd, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 0.86 (dd, 6H)。

#### 【0077】実施例9

N-(3-フェニルプロピオニルパリニルアラニンル)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

#### 工程A

##### 【化73】



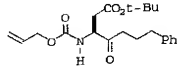
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の2M強化オキサリル(2.75ml)を $-78^{\circ}\text{C}$ の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5ml)中のDMSO(0.424ml)の混合物に加えた。生成混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で10分かきまぜ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml)中のN-alloc- $\beta$ -*tert*-ブチルアスパラギンアルコール(N-アリルオキシカルボニルアスパラギン酸 $\beta$ -*tert*-ブチル)(1.3g、5.0mmol)を滴下した。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分、 $-20^{\circ}\text{C}$ で5分かきまぜた。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷し、ジソプロピルエチルアミン(2.6ml)を滴下した。生成混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で20分、 $0^{\circ}\text{C}$ で30分かきまぜた。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷し、エーテル中の2Mフェニルプロピルマグネシウムブロミド(8.7ml)を滴下した。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分、 $0^{\circ}\text{C}$ で1時間かきまぜた。水(200ml)を加え、2層を分離した。水層をエーテル(3×60ml)で抽出し、まとめた有機抽出液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてアルコール(1.6g、86%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  7.2 (m, 5H), 5.9 (m, 2H), 5.25 (m, 2H), 4.55 (d, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.95-1.46 (m, 4H), 1.4 (s, 9H)。

#### 【0078】工程B

##### 【化74】



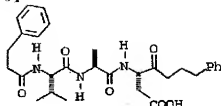
## フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル

上記アルコール (1.1g, 3.17mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7ml) に溶かし、4 MS (1.858g)、NMO (556mg) 及び TPAP (56mg, 1.0mol%) を加えた。生成混合物を室温で30分かきまぜ、混合物をシリカブロック (2:1ヘキサン/エーテル) を通し濾過してフェニルプロピルケトン (820mg, 75%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 5.88 (m, 2H), 5.25 (dd, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.6 (m, 5H), 1.0 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

## 【0079】工程C

## 【化75】



N-(3-フェニルプロピオンイル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

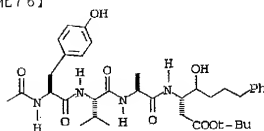
3-アリロキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル (300mg, 0.81mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) に溶かし、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  触媒と  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.331ml) を滴下した。混合物を  $\text{N}_2$  下10分かきまぜた。DMF (20ml)、N-フェニルプロピオンイル-Val-Ala (350mg)、HOBT (326mg) 及び EDC (184mg) を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。酢酸エチル (250ml) を加え、混合物を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (25ml) で洗った。溶剤を減圧減らし、残留物をシリカ (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / TFA 1:1 混合物 (15ml) に溶かし、混合物を室温で10分かきまぜ、減圧で濃縮した。残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶して酸 (420mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.2 (m, 10H), 4.6 (t, 1H), 4.32 (q, 1H), 4.12 (d, 1H), 2.91-2.42 (m, 10H), 2.1 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.32 (d, 3H), 0.89 (dd, 6H)。

## 【0080】実施例10

N-(N-アセチルチロシニル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

## 【化76】



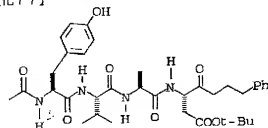
N-(N-アセチルチロシニル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル

3-アリロキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル (155mg, 0.41mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4ml) に溶かし、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  触媒と  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.14ml) を滴下した。混合物を  $\text{N}_2$  下10分かきまぜた。DMF (8ml)、Ac Tyr-Val-Ala (214mg)、HOBT (162mg) 及び EDC (86.6mg) を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。酢酸エチル (150ml) を加え、混合物を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを1:1 混合物に溶解した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.25-7.2 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.3 (d, 3H), 0.95 (t, 6H)。

## 【0081】工程B

## 【化77】



N-(N-アセチルチロシニル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル

N-(N-アセチルチロシニル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-ヒドロキシ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル (166mg, 0.09mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5ml) に溶かし、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  触媒と  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.03ml) を滴下した。混合物を  $\text{N}_2$  下10分かきまぜた。DMF (8ml)、Ac Tyr-Val-Ala (214mg)、HOBT (162mg) 及び EDC (86.6mg) を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。酢酸エチル (150ml) を加え、混合物を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを1:1 混合物に溶解した。

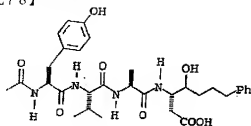
59

温で6時間かきまぜた。混合物をセライトを通し濾過し、そして溶剤を減圧で濃縮した。残留物をシリカゲル(9:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH)でクロマトグラフィーしてケトン(28mg)と原料(33mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (d, 3H), 0.95 (t, 3H)。

## 【0082】工程C

【化78】



N-(N-アセチルチロシニル-β-フェニルアラニン)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

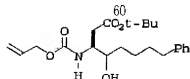
N-(N-アセチルチロシニル-β-フェニルアラニン)-3-アミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 *tert*-ブチルエステル(12mg)を、メタノール(0.5ml)、水(0.2ml)、及び2N NaOH(0.1ml)と一夜かきまぜた。混合物を2N HClで酸性にし、酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。溶剤を蒸発し、生成物をアセトン/ヘキサンで再結晶して表題の化合物(8mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.85-2.48 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.35 (dd, 3H), 0.93 (t, 3H)。

M/z (M+Na)<sup>+</sup> = 633.5, 611.7, 595.7, 541.8, 509.9, 485.9, 441.2, 406.3, 376.2, 305.2, 249.9, 235.8, 205.9

## 【0083】実施例11

N-(N-アセチルチロシニル-β-フェニルアラニン)-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタン酸

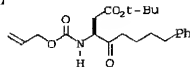


3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-8-フェニルオクタン酸 *tert*-ブチルエステル CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の2M塩化オキサリル(0.952ml)を-78℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中のDMSO(0.145ml)の混合物に加えた。生成混合物を-78℃で10分かきまぜ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)中のN-alloc-β-ブチルアスパラギンアルコール(N-アリルオキシカルボニルアスパラギン酸β-ブチルエステル)(450mg, 1.74mmol)を滴下した。混合物を-78℃で30分、-20℃で5分かきまぜた。混合物を-78℃に冷し、ジイソプロピルエチルアミン(0.89ml)を滴下した。生成混合物を-78℃で20分、0℃で30分かきまぜた。混合物を-78℃に冷し、エーテル中の1Mフェニルブチルマグネシウムブロミド(6.1ml)を滴下した。混合物を-78℃で30分、0℃で1時間かきまぜた。水(30ml)を加え、2層を分離した。水層をエーテル(3×20ml)で抽出し、まとめた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてアルコール(620mg, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 5.18 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.55 (m, 6H), 1.6 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 2H)。

## 【0084】工程B

【化80】



3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタン酸 *tert*-ブチルエステル CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の2M塩化オキサリル(0.73ml)を-78℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4ml)中のDMSO(0.138ml)の混合物に加えた。生成混合物を-78℃で10分かきまぜ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8ml)中の3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-8-フェニルオクタン酸 *tert*-ブチルエステル(370mg, 0.974mmol)を滴下した。混合物を-78℃で30分、-20℃で5分かきまぜた。混合物を-78℃に冷し、ジイソプロピルエチルアミン(0.85ml)を滴下し、

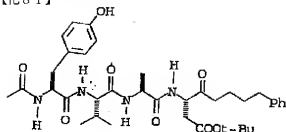


エーテル (3×20ml) で抽出し、まとめた有機抽出液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ (1:1 エーテル/ヘキサン) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (320mg, 87%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.28 (dd, 2H), 4.58 (d, 2H), 4.39 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.65 (6.6, 1H), 2.55 (m, 4H), 1.6 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

#### 【0085】工程C

##### 【化81】



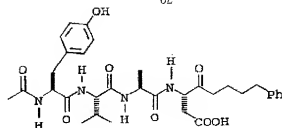
N-(N-アセチルチロシニル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタノ酸 *tert*-ブチルエステル

3-アリロキシカルボニルアミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタノ酸 *tert*-ブチルエステル (100mg, 0.26mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) に溶かした。PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> 触媒と Bu<sub>3</sub>SnH (0.107ml) を滴下した。混合物を  $\text{N}_2$  下 10 分かきまぜた。DMF (6ml)、AcTyr-Val-Ala (252mg)、HOBT (52.7mg) 及び EDC (62mg) を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。酢酸エチル (100ml) を加え、混合物を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) でクロマトグラフィーしてテトラペプチド (155mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.6 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d, 3H), 0.92 (m, 6H)。

#### 【0086】工程D

##### 【化82】



N-(N-アセチルチロシニル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタノ酸

10 酸

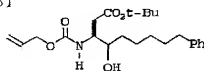
N-(N-アセチルチロシニル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-オキソ-8-フェニルオクタノ酸 *tert*-ブチルエステル (100mg) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / TFA の 1:1 混合物 (10ml) に溶かした。混合物を室温で 30 分かきまぜ、溶剤を減圧で減らした。残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶して酸 (80mg, 80%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.32 (q, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.9-2.42 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.35 (d, 3H), 0.92 (m, 6H)。

#### 【0087】実施例12

N-(N-アセチルチロシニル)-L-フェニルアラニン-3-アミノ-4-オキソ-9-フェニルノナン酸

30 【化83】



3-アリロキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-9-フェニルノナン酸 *tert*-ブチルエステル  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 2M 塩化オキサリル (0.82ml) を -78℃ の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の DMSO (0.125ml) の混合物に加えた。生成混合物を -78℃ で 10 分かきまぜ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3ml) 中の N-alloc-β-tert-ブチルアスパラギンアルコール (N-アリロキシカルボニルアスパラギン酸 β-*tert*-ブチルエステル) (390mg, 1.5mmol) を滴下した。混合物を -78℃ で 30 分、-20℃ で 5 分かきまぜた。混合物を -78℃ に冷し、ジソプロピルエチルアミン (0.783ml) を滴下した。生成混合物を -78℃ で 20 分、0℃ で 30 分かきまぜた。混合物を -78℃ に冷し、エーテル中の 1M フェニルペンチルマグネシウム

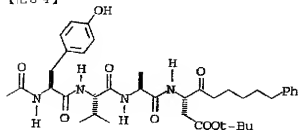
40

え、2層を分離した。水層をエーテル(3×20ml)で抽出し、まとめた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてアルコール(460mg、77%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 5.91 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 5.18 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.55 (m, 6H), 1.6 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 2H)。

【0088】工程B

【化84】



N-(N-acetylchitosinyl-L-phenyl-L-alanine)-3-amino-4-oxy-9-phenyl-nonanoate tert-butyl ester

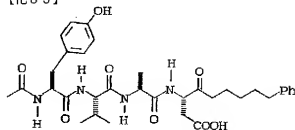
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-9-フェニルノナン酸 tert-ブチルエステル (360mg、0.95mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) に溶かし、Dess-Martin 試薬 (576mg、1.35mmol) を加えた。生成混合物を室温で2時間かきまぜ、シリカブロック(2:1ヘキサン/エーテル)を通し濾過してフェニルベンチルケトン(350mg、97%)を得た。上記(3-N-アロックス、4-オキソ、9-フェニル)ノナン酸 tert-ブチルエステル(フェニルベンチルケトン)(260mg、0.653mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6ml) に溶かし、PdCl<sub>2</sub> (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> 触媒と Bu<sub>3</sub>SnH (0.27ml) を滴下した。混合物をN<sub>2</sub>下10分かきまぜた。DMF (12ml)、AcTyr-Val-Ala (630mg)、HOBT (132.7mg) 及び EDC (155mg) を加えた。生成混合物を一晩かきまぜた。酢酸エチル (150ml) を加え、混合物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液 (15ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ(95:5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)でクロマトグラフィーしてテトラペプチド (355mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.6 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.2 (dd, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.55 (m, 6

5 (d, 3H), 1.3 (m, 2H), 0.90 (t, 6H)。

【0089】工程C

【化85】



N-(N-acetylchitosinyl-L-phenyl-L-alanine)-3-amino-4-oxy-9-phenyl-nonanoate  
N-(N-acetylchitosinyl-L-phenyl-L-alanine)-3-amino-4-oxy-9-phenyl-nonanoate  
tert-ブチルエステル (140mg) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA の 1:1 混合物 (8ml) に溶かした。混合物を室温で30分かきまぜ、溶剤を減圧で減らした。残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶して酸 (120mg、80%) を得た。

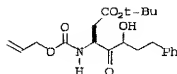
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 4.6 (t, 2H), 4.32 (q, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 2.9-2.42 (m, 7H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.45 (d, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.95 (m, 6H)。M/z (M+K) 678.5, (M+Na) 662.3, M+1 639.5, 622.6, 464.3, 511.2, 434.2, 377.1, 336.3, 306.1, 265, 206.8, 178.6, 136.9。

【0090】実施例13

N-(N-acetylchitosinyl-L-phenyl-L-alanine)-3-amino-5-hydroxy-4-oxy-7-phenyl-heptanoate

工程A

【化86】



3-アリルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル

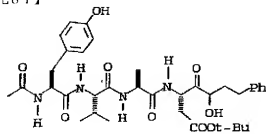
3-アリルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル (1.12g) を THF (20ml) に溶かし、-78℃に冷し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (15ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ(95:5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)でクロマトグラフィーしてテトラペプチド (355mg) を得た。

ニル) -3-フェニルオキシジリジン (1.176 g) を滴下し、生成混合物を-78℃で8時間かきまぜた。NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20ml)を加え、2層を分離した。水層を酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。まとめた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶剤を減圧で減らした。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーして表題の化合物(650mg, 59%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 5.88 (m, 1H), 5.75 (t, NH), 5.25 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.25 (br., OH), 2.92 (dd, 1H), 2.8-2.45 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.38 (d, 9H)。

【0091】工程B

【化87】

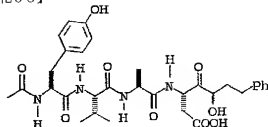


N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル  
3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル (62mg, 0.64mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3ml) に溶かした。PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> 触媒と Bu<sub>4</sub>SnH (0.067ml) を滴下した。混合物を N<sub>2</sub> 下 10 分かきまぜた。DMF (8ml)、AcTyr-VaI-Ala (158mg)、HOBT (33mg) 及び ED C (39mg) を加えた。生成混合物を一夜かきまぜた。酢酸エチル (100ml) を加え、混合物を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10ml) で洗った。溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (95:5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>OH) でクロマトグラフィーしてテトラペプチドを得た。これを 1:1 混合物に溶かし、表題の化合物 (98mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 7.3-7.1 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.35-4.2 (m, 3H), 4.15 (d, 1H), 3.0 (dd, 1H), 2.9-2.45 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.38 (d, 9H)。

【0092】工程C

【化88】



10 N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸

N-(N-アセチルチロシニル-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-7-フェニルヘプタン酸 tert-ブチルエステル (40mg) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA の 1:1 混合物 (6ml) に溶かした。混合物を室温で 30 分かきまぜ、溶剤を減圧で減らした。残留物をアセトン/ヘキサンで再結晶して酸 (33mg) を得た。

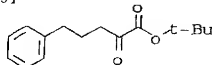
20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD), δ 7.3-7.1 (m, 5H), 7.07 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 3H), 4.17 (d, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.92-2.5 (m, 5H), 2.03 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.37 (dd, 3H), 0.93 (m, 6H). m/z (M+K)<sup>+</sup> 651, (M+Na)<sup>+</sup> 635, (M+1)<sup>+</sup> 614, 595, 550, 522, 445, 387, 376, 305, 291, 238, 178, 119。

【0093】実施例14

N-(3-フェニルプロピオン-バリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-5,5-ジフルオロ-8-フェニルオクタノ酸

工程A

【化89】



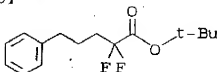
40 (5-フェニル-2-オキソ)ペンタン酸 tert-ブチルエステル

フェニルプロピルプロミド (7.64ml, 50.23mmol) を、おだやかな還流に保ったエーテル (20ml) 中のマグネシウム屑 (1.22g, 50.23mmol) の懸濁液に加えた。生成混合物をさらに 1 時間かきまぜ、-78℃の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200ml) に溶かしたジウ酸ジ-tert-ブチル (10.16g, 50.23mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分かきまぜ、溶剤を減圧で減らし、残留物をシリカ (95:5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>OH) でクロマトグラフィーして酸 (98mg) を得た。

1N・NH<sub>4</sub>Cl水溶液(300ml)の混合物にあげた。2層を分離し、水層をエーテル(3×100ml)で抽出した。まとめた有機抽出液を水(2×100ml)と食塩水(100ml)で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶剤を蒸発して表題の化合物(15.7g)を得た。

【0094】工程E

【化90】



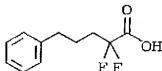
(5-フェニル-2,2-ジフルオロ)ペンタン酸tert-ブチル

5-フェニル-2-オキソペンタン酸tert-ブチル(9g)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(140ml)に溶かし、ジメチルアミノフルトリプロリド(8.45ml)を0℃で滴下した。生成混合物を室温で18時間かきまぜた。反応混合物を0℃に冷し、1N・NH<sub>4</sub>Clで反応を止めた。混合物をエーテル(3×150ml)で抽出した。まとめた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶剤を蒸発し、残留物をシリカ(95:5ヘキサン/酢酸エチル)でクロマトグラフィーしてジフルオロ化合物(6.5g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>), δ7.27(2H, m), 7.15(3H, m), 2.65(3H, t), 2.0(2H, m), 1.78(m, 3H), 1.5(s, 9H).

【0095】工程C

【化91】



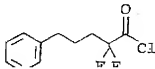
5-フェニル-2,2-ジフルオロペンタン酸

5-フェニル-2,2-ジフルオロペンタン酸tert-ブチル(0.9g)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFAの1:1混合物(8ml)に溶かした。混合物を1時間かきまぜ、溶剤を蒸発して酸を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>), δ7.29(2H, m), 7.2(3H, m), 2.68(2H, t), 2.1(2H, m), 1.85(2H, m). <sup>13</sup>C NMR(CDC1<sub>3</sub>), δ-172.1(2F, t, JCF=16.7Hz).

【0096】工程D

【化92】

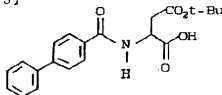


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)中の5-フェニル-2,2-ジフルオロペンタン酸(1.5g, 7mmol)にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の2M塩化オキサリル(4.2ml, 8.4mmol)とDMF(触媒)を加えた。生成混合物を室温で1時間かきまぜた。溶剤を蒸発し、残留物を蒸留(70-75℃, 0.1mmHg)して変換化合物(1.25g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>), δ7.29(2H, m), 7.2(3H, m), 2.68(2H, t), 2.1(2H, m), 1.85(2H, m). <sup>13</sup>C NMR(CDC1<sub>3</sub>), δ-102.2(2F, t, JCF=16.7Hz).

【0097】工程E

【化93】



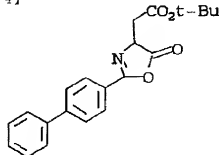
N-(4-ビフェニルカルボニル)アスパラギン酸β-tert-ブチルエステル

乾燥THF(100ml)中のアスパラギン酸(6g)に4-ビフェニルカルボニルクロリド(3.44g)を加えた。生成混合物を17時間かきまぜた。水(300ml)を加え、混合物を酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。まとめた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶剤を蒸発して表題の化合物(3.8g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>), δ7.88(2H, d), 7.65(2H, d), 7.6(2H, d), 7.45(2H, d), 7.38(1H, m), 5.05(1H, m), 3.1(2H, dd), 2.85(1H, dd), 1.35(9H, s).

【0098】工程F

【化94】



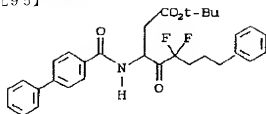
2-ビフェニル5-(4H)-オキサゾロン

0℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)中の上記アミノ酸(5.92g)にEDC(2.5g)を加えた。生成混合物を30分かきまぜた。エーテル(300ml)を加え、混合物を水(50ml)で洗った。混合物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶剤を蒸発した。残留物をシリカ(1:1エーテル/ヘキサン)でクロマトグラフィーしてオキ

69

7. 7 (2H, d), 7. 62 (2H, d), 7. 45 (2H, d), 7. 39 (1H, m), 4. 54 (1H, t), 3. 03 (2H, ABq), 1. 35 (9H, s).

【0099】工程G  
【化95】



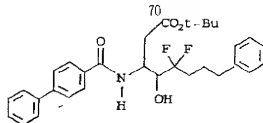
3-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4-オキソ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸 tert-ブチルエステル

N<sub>2</sub> 雰囲気下0℃の乾燥THF (3ml) 中の5 (4H)-オキサゾロンに、E<sub>3</sub>N (0. 167ml)、乾燥ヘキサン (1ml) 中の5-フェニル-2, 2-ジフルオロペンタン酸塩化物 (280mg) の新しく調製した溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間かきまぜた。混合物をN<sub>2</sub> 雰囲気下濾過し、濾液を十分に蒸発 (0. 005 to 1. 17 時間) した。粗製O-アシル化オキサゾールを乾燥THF (0. 2ml) で希釈し、4-ジメチルアミノピリジン (12. 25mg) を加えた。混合物を2時間かきまぜ、溶剤を除去した。残留物をシュウ酸 (180mg) で処理し、生成混合物を18時間かきまぜた。酢酸エチル (150ml) を加え、混合物をNaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×20ml)、水 (2×20ml)、食塩水 (20ml) で洗い、Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶剤を除去し、残留物をシリカ (99:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エタノール) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (170mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 85 (2H, d), 7. 67 (2H, d), 7. 6 (2H, d), 7. 45 (2H, t), 7. 35 (2H, m), 7. 26 (2H, d), 7. 17 (2H, t), 5. 35 (1H, m), 3. 05 (1H, dd), 2. 95 (1H, dd), 2. 68 (2H, d), 2. 13 (2H, m), 1. 85 (1H, m), 1. 42 (9H, s).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -103. 6 and -104. 45 (1F, t, J<sub>HF</sub> = 17. 4 Hz, J<sub>FF</sub> = 27. 8. 1 Hz), -107. 03 and -107. 83 (1F, t, J<sub>HF</sub> = 18. 4 Hz, J<sub>FF</sub> = 27. 8. 4 Hz).

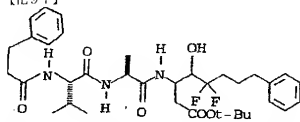
【0100】工程H  
【化96】



3-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸 tert-ブチルエステル

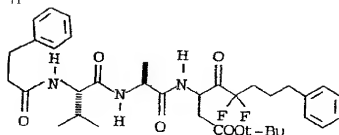
10 0℃のメタノール (2ml) 中の3-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4-オキソ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸 tert-ブチルエステル (330mg) に、NaBH<sub>4</sub> (20mg) を加えた。反応混合物を室温に加熱し、5分かきまぜた。1N・NH<sub>4</sub>Cl (3ml) を加え、混合物を酢酸エチル (3×10ml) で抽出した。まとめた抽出液をNa<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶剤を蒸発した。残留物をシリカ (1:1 酢酸エチル/ヘキサン) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (270mg) を得た。

20 【0101】工程I  
【化97】



N-(3-フェニルプロピオン酸)-4-ヒドロキシ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸 tert-ブチルエステル  
メタノール (5ml) 中の3-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシ-5, 5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸 tert-ブチルエステル (252mg, 0. 5mmol) に、3% Na-Hg (4mmol, 8当量)、NaH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> (6mmol, 12当量) を加えた。混合物を室温で1時間かきまぜ、1N・HCl 水溶液 (8当量) 中に濾過した。メタノールを除去し、固体を濾過し、水洗した。残留物を凍結乾燥し、白色固体を得た。その固体 (100mg, 0. 29mmol) をDMF (3ml) に溶かし、ついでHOBT (43. 3mg)、EDC (61mg)、N-フェニルプロピオン酸-Va1-A1a (110mg) を加えた。生成混合物を17時間かきまぜ、酢酸エチル (100ml) を加えた。混合物を、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水で洗い、Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶剤を蒸発し、残留物をシリカ (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (150mg) を得た。

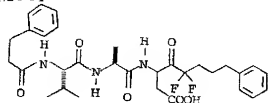
【0102】工程J



N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-オキソ-5,5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸 tert-ブチルエステル  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) 中の N-(3-フェニルプロピオニルバリニル-アラニニル)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5,5-ジフルオロ-8-フェニルオクタン酸 tert-ブチルエステル (150mg) に、Dess-Martin 試薬 (750mg) を加えた。混合物を 5 時間かきまぜ、濾過した。溶剤を蒸発し、残留物をシリカ (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH) でクロマトグラフィーして表題の化合物 (130mg) を得た。

[0103] 工程 K

[化 99]



20

\*

フロントページの続き

(72)発明者 ハーブ ジー、パル  
 アメリカ合衆国, 07090 ニュージャージー,  
 ウェストフィールド, メイブル ストリート 649  
 (72)発明者 マルコルム マクコス  
 アメリカ合衆国, 07728 ニュージャージー,  
 フリーホルド, ローズ コート 48

(72)発明者 ナンシー エー、ソーンベリー  
 アメリカ合衆国, 07090 ニュージャージー,  
 ウェストフィールド, セント マークス  
 アヴェニュー 647  
 (72)発明者 ジェフリー アール、ウェイドナー  
 アメリカ合衆国, 08830 ニュージャージー,  
 アイスリン, シェリル ドライヴ 911  
 (72)発明者 アドナン エム、ムジャリ  
 アメリカ合衆国, 07065 ニュージャージー,  
 ローウェイ, エルム アヴェニュー 285